

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,  
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg  
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster/W.  
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

109. Band · Heft 3



Urban & Schwarzenberg · München · Berlin · Wien 1957

# Inhalt

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz*

- Doz. Dr. H. G. Klingenberger, Untersuchungen über die Wechselwirkung elektrischer, chemischer und mechanischer Einflüsse auf die glatte Muskulatur. Mit 14 Abbildungen . . . . . 161

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien*

- Dr. Hj. Kolder, Verhalten von Körpertemperatur und Schlafdauer bei verschiedener Raumtemperatur. Mit 2 Abbildungen . . . . . 185  
— Extrarenale und renale Wasserabgabe im Schlaf bei 37°C Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr. Mit 1 Abbildung . . . . . 192

## *Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg/Br.*

- Doz. Dr. Günter Grupp und Dr. Klaus Hierholzer, Der O<sub>2</sub>-Verbrauch von Nierengewebe verschiedener Zonen. Mit 2 Abbildungen . . . . . 197

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität Jena*

- Dr. Ernst Volkm er, Über Oszillationen im Elektoretinogramm des Frosches. Mit 5 Abbildungen . . . . . 203

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster/Westf.*

- Dr. Hans Günther Kraft und Dr. Otto Wiegmann, Über die Abhängigkeit der elektrischen und mechanischen Tätigkeit des Herzstreifenpräparates des Frosches von der Schlagfrequenz. Mit 8 Abbildungen . . . . . 210

## *Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen*

- Dr. Rolf Wirth-Solereder, Physik. Med. Mitarbeiter, Phonographische Methodik für biologische Untersuchungen. Unter besonderer Berücksichtigung der Registrierung hoher Frequenzen. Mit 4 Abbildungen . . . . . 223

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität München*

- Dr. H. Pieper und Prof. Dr. R. Wagner, Über ein thermisch kompensiertes Manometer. Mit 1 Abbildung . . . . . 229

## *Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle*

- Dr. Paul Raths und Dr. Wolfgang Schulze, Die Nebennieren des Goldhamsters im Winterschlaf und bei anderen Aktivitätszuständen. Mit 6 Abb. 233

---

**Schriftleitung:** Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 12, Ruf 53 3 35, 51 5 46, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

**Bezugspreis:** Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

**Anzeigen:** Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.



Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz  
(Vorstand: Prof. Dr. R. Rigler)

## Untersuchungen über die Wechselwirkung elektrischer, chemischer und mechanischer Einflüsse auf die glatte Muskulatur \*

Von H. G. Klingenberg

Mit 14 Abbildungen

Eingegangen am 22. Oktober 1956

In vorangegangenen Untersuchungen war die Wirkung positiv und negativ geladener Stoffe sowie die der elektrischen Polarisierung auf die Muskulatur untersucht worden <sup>34, 35</sup>. Dabei hatte sich ergeben, daß eine Reihe positiv geladener Substanzen ebenso wie die kathodische Polarisierung kontrahierend, negativ geladene und anodische Polarisierung erschlaffend wirken. Die Wirkung geladener Stoffe auf die glatte Muskulatur ist inzwischen von *Beller* und *Krauss* <sup>4</sup> mit dem gleichen Ergebnis festgestellt worden.

Diese Ergebnisse lassen sich auf dem Boden der von *Fleckenstein* <sup>21</sup> entwickelten Theorie, nach der Polarisations- und Depolarisationsvorgänge die entscheidende Rolle bei der Muskeltätigkeit spielen, diskutieren. Allerdings waren die bisher durchgeführten eigenen Versuche bei verhältnismäßig geringer Belastung des Muskels vonstatten gegangen. In den nachfolgend mitzuteilenden Versuchen soll auch die Wirkung der Belastung des Muskels in die Betrachtung der Vorgänge miteinbezogen werden, zumal auf Grund des makromolekularen Aufbaues des Muskels, speziell des kontraktilen Proteins, des Actomyosins, die Möglichkeit besteht, daß mechanische, chemische und elektrische Phänomene des Muskels miteinander verknüpft sind.

### Methode

Die angewandte Methode war dieselbe wie in den früher beschriebenen Versuchen <sup>35</sup>, weswegen sich eine nochmalige Darstellung an dieser Stelle erübrigt. Als Untersuchungsmaterial dienten die Uteri von Meerschweinchen und Ratten. Bemerkt sei nur, daß es sich bei der Reizung des Muskels unter den gewählten Bedingungen um eine Auslösung elektrotrotonischer Zustände handelt.

\* Herrn Prof. Dr. Hans Lieb zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die z. B. bei kathodischer Polarisation zu beobachtende Kontraktion ist eine Muskelverkürzung auf Grund der Ausbildung eines Kathodenwulstes. Diese Versuchsanordnung, die die Einstellung bestimmter Zustände gestattet, erscheint für die Untersuchung der hier zu behandelnden Fragen besonders vorteilhaft.

### Ergebnisse

Von den durchgeführten Versuchen wird nachstehend je ein typischer wiedergegeben. Innerhalb jeder Serie besteht volle Reproduzierbarkeit. Etwaige Abweichungen betreffen lediglich die zahlenmäßigen Werte der elektrischen Spannung\* bzw. der Konzentration der zugesetzten Stoffe; jedoch stimmen auch in diesen Fällen die Größenordnungen noch überein.

#### Abhängigkeit der Verkürzung vom Reiz und von der Belastung.

Abb. 1 zeigt die Beziehung des Verkürzungsgrades  $\alpha$  (Verkürzung bei S Volt / maximale Verkürzung) zur Reizstärke und zur Belastung.

Man erkennt deutlich, daß die höhere Belastung (Kurve b) eine ausgeprägte Inflexion im Anfangsteil des Kurvenverlaufs verursacht. Diese wird um so stärker, je größer die Belastung ist. Dies zeigt Abb. 2.

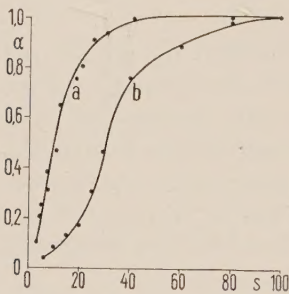


Abb. 1

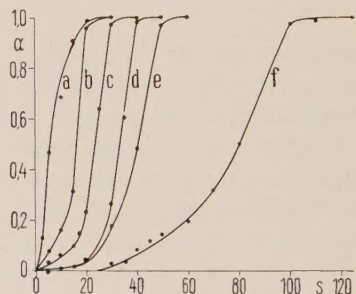


Abb. 2

Abb. 1. Wirkung kathodischer Polarisation auf einen Rattenuterus bei Belastung mit 0,2 g (Kurve a) und 0,5 g (Kurve b); Ordinate: Verkürzungsgrad  $\alpha$ , Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt.

Abb. 2. Wirkung kathodischer Polarisation auf einen Rattenuterus bei Belastung mit: 0,1 g (a), 0,1 g (b), 0,2 g (c), 0,5 g (d), 0,7 g (e), 1,0 g (f). Ordinate: Verkürzungsgrad  $\alpha$ , Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt. Die Kurven wurden in der Reihenfolge: a, f, e, d, c, b aufgenommen.

Ein Rattenuterus wurde zunächst mit 0,1 g belastet und seine Verkürzung bei steigender kathodischer Polarisation gemessen. Anschließend wurde er mit 2 g belastet. Unter dieser Belastung konnte bei der Reizung keine Verkürzung mehr registriert werden. Darauf wurde die Last zunächst auf 1 g vermindert und die Verkürzung in Abhängigkeit von der Reizstärke registriert. Die gleichen Messungen wurden bei weiterer Entlastung auf 0,7, 0,5, 0,2 und 0,1 g wiederholt; stets wurden die Reize in steigender Reihenfolge gesetzt. In Abb. 2 ist wieder der Verkürzungsgrad ge-

\* Die elektrische Spannung wird hier immer als Klemmenspannung angegeben; da der Muskel sich in einem Bad befindet, womit der Nebenanschluß erheblich ist, kommt dieser zahlenmäßigen Angabe keine absolute sondern nur eine relative Bedeutung zu.



gen die Klemmenspannung aufgetragen. Als maximale Verkürzung wurde die beim jeweiligen Gewicht bei maximaler Reizung erreichte gewählt. Die mit der Entlastung des Muskels verbundenen Längenänderungen kommen in diesem Diagramm nicht zum Ausdruck. Trägt man diese gegen das Gewicht auf und stellt man ferner die bei jedem Gewicht erreichte maximale Verkürzung dar, so erhält man die übliche Entdehnungskurve des ruhenden Muskels mit ihren zugehörigen isotonischen Maxima.

Dieser Versuch wurde noch dahingehend modifiziert, daß die Entlastung erst nach eingetretener Relaxation vorgenommen wurde, d. h. es wurde solange gewartet, bis die Entlastung des ruhenden Muskels zu keiner Verkürzung mehr führte. Abb. 3 zeigt das Ergebnis.

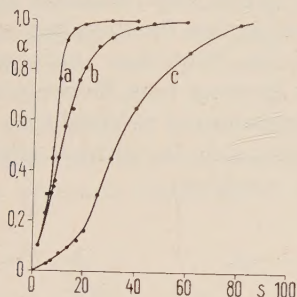


Abb. 3

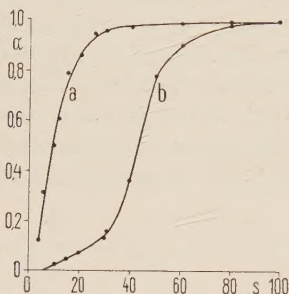


Abb. 4

Abb. 3. Wirkung kathodischer Polarisation auf einen Rattenuterus bei Belastung mit 0,1 g (a), 0,2 g (b) und 0,5 g (c) bei konstanter Muskellänge. Der Muskel war zuvor durch 2 g Belastung gedehnt worden; die Entlastung erfolgte erst nach eingetretener Relaxation. Die Kurven wurden in der Reihenfolge: c, b, a aufgenommen. Ordinate: Verkürzungsgrad  $\alpha$ , Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt.

Abb. 4. Wirkung kathodischer Polarisation auf einen Rattenuterus bei Belastung mit 0,2 g in Tyrodelösung (a) und in Gegenwart von 0,4 mg% Trypanblau (b). Ordinate: Verkürzungsgrad  $\alpha$ , Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt.

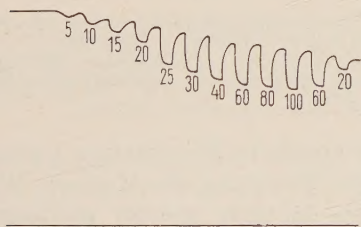


Abb. 5

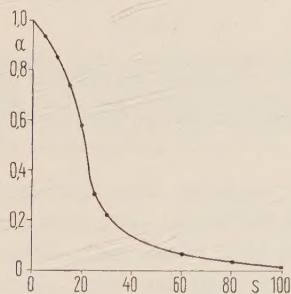


Abb. 6

Abb. 5. Wirkung anodischer Polarisation (Zahlen geben die jeweils angelegte Klemmenspannung an) auf einen durch 2 mg% Toluidinblau zur Dauerverkürzung veranlaßten Meerschweinchenuterus.

Abb. 6. Wirkung anodischer Polarisation auf einen durch 2 mg% Toluidinblau kontrahierten Uterus des Meerschweinchens. Ordinate: Verkürzungsgrad  $\alpha$ , Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt.

Muskelverkürzung bei gleichzeitiger elektrischer und chemischer Reizung. In diesen Versuchen wurde die Belastung gering gewählt und der Badflüssigkeit eine negativ geladene Sub-

stanz z. B. Eosin oder Trypanblau zugesetzt. Hierdurch blieben die Muskellänge und die maximale Verkürzung unbeeinflusst. Trägt man die in einem solchen Experiment gefundenen  $\alpha$ -Werte gegen die polarisierende Spannung auf, so ergibt sich das in Abb. 4 dargestellte Diagramm. Man sieht, daß es dem in Abb. 1 Wiedergegebenen grundsätzlich gleicht; in beiden Diagrammen tritt die Inflexion im Kurvenanfangsteil (Kurven b) deutlich zu Tage.

In weiteren Versuchen wurde die Wirkung anodischer Polarisation auf einen durch einen positiv geladenen Stoff zur Dauerverkürzung veranlaßten Muskel untersucht. Als Beispiel ist hier ein Experiment gezeigt, bei dem ein Meerschweinchenuterus durch Toluidinblau maximal verkürzt worden war. Nachdem diese Verkürzung bereits zwei Stunden auf gleichem Niveau verharret hatte, wurde mit steigenden Spannungen anodisch polarisiert. In Abb. 5 ist die Aufzeichnung des Versuches wiedergegeben. Man beobachtet, daß beim Einschalten des Stromes eine Muskelverlängerung erfolgt, deren Ausmaß von der Stromspannung abhängig ist. Schaltet man den Strom wieder aus, dann verkürzt sich der Muskel wiederum, ohne jedoch die ursprüngliche Hubhöhe zu erreichen.

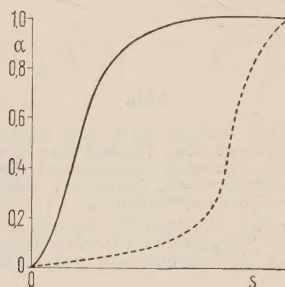


Abb. 7

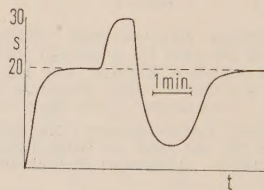


Abb. 8

Abb. 7. Verkürzungsgrad  $\alpha$  bei steigender chemischer Reizung (ausgezogene Kurve) und anodischer Polarisation (gestrichelte Kurve). Näheres siehe Text.

Abb. 8. Kontraktionsverlauf eines Meerschweinchenuterus bei steigender und fallender kathodischer Polarisation. Ordinate: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt, Abszisse: Zeit.

Es ist zunächst festzustellen, daß die anodische Polarisation formal genauso gewirkt hat, wie eine mechanische Belastung des Muskels. Weiters erkennt man, daß die „Dehnung“ des Muskels sowohl plastisch wie elastisch erfolgt ist. Dem plastischen Teil der „Dehnung“ entspricht das Verkürzungsdefizit, das nach Ausschalten des Stromes verbleibt. Daß diese Verlängerung bei der anodischen Polarisation in diesem Falle unvollständig ist, erklärt sich zwanglos daraus, daß das Toluidinblau auf den ganzen, die Polarisation nur auf einen Teil des Muskels einwirken kann. Setzt man, was nach dem eben Gesagten erlaubt erscheint, die Strecke der maximalen Verlängerung gleich mit der der maximalen Verkürzung dieses Muskelabschnittes, dann kann wieder der Verkürzungsgrad  $\alpha$  bei der jeweiligen anodischen Polarisation ermittelt werden. Abb. 6 zeigt den so gefundenen Kurvenverlauf.



Es fällt auf, daß bereits geringe anodische Spannungen imstande sind, ausgiebige Verlängerungen zu bewirken. Man würde zunächst annehmen, daß im Bereich kleiner Klemmenspannungen die Verlängerungen gering wären und erst bei höheren stärker zunehmen, daß also gleichsam die Kurve, welche sich aus der Abhängigkeit des Verkürzungsgrades von der Stoffkonzentration ergibt (Abb. 7, ausgezogene Kurve) in umgekehrter Richtung durchlaufen würde. Tatsächlich ergibt sich vielmehr ein Verlauf, welcher der in Abb. 7 gestrichelt eingezeichneten Kurve entsprechen würde.

Zu Abb. 7 ist zu bemerken, daß nur der Kontraktionsgrad bei steigender Konzentration eines positiv geladenen Stoffes exakt bestimmbar ist. Eine Kurve für fallende Konzentrationen kann wegen der bereits früher beschriebenen<sup>34</sup> schweren Auswaschbarkeit des erregenden Stoffes nicht in dieser Art gewonnen werden. An Stelle dieser nicht meßbaren Kurve ist die durch anodische Polarisation erhaltene, in Abb. 6 dargestellte in die Abb. 7 eingezeichnet worden.

Um diese Verhältnisse besser erfassen zu können, wurden die nachfolgenden Versuche ausgeführt.

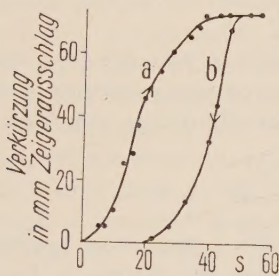


Abb. 9

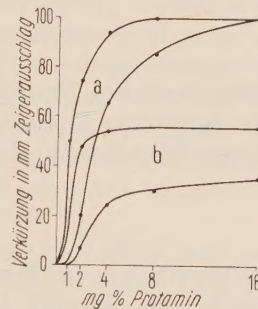


Abb. 10

Abb. 9. Wirkung steigender (a) und fallender (b) kathodischer Polarisation auf einen Meerschweinchenuterus. Reizintervall: 1 Minute; Ordinate: Verkürzung im mm Zeigerausschlag, Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt.

Abb. 10. Kontraktions- und Tonushöhen durch Protamin erregter Meerschweinchenuteri bei Belastung mit 0,2 g (a) und 0,7 g (b). Ordinate: Verkürzung in mm Zeigerausschlag, Abszisse: Protaminkonzentration in der Badflüssigkeit in mg%.

Verkürzung bei zunehmender und abnehmender elektrischer Polarisation. Polarisiert man einen Muskel kathodisch z. B. mit 20 Volt, so tritt eine dieser Spannung entsprechende Verkürzung ein, die mit Erhöhung der Spannung zunimmt. Geht man wieder auf 20 Volt zurück, so nimmt die Verkürzung keineswegs um den gleichen Betrag ab, um den sie bei der Erhöhung zugenommen hat, sondern der Muskel verlängert sich wesentlich mehr, um erst nach einiger Zeit den für 20 Volt entsprechenden Wert wieder einzunehmen. Abb. 8 zeigt einen derartigen Versuch. Der Übergang von einer stärkeren Verkürzung zu einer geringeren durchläuft also ein Minimum; es dauert offenbar einige Zeit, bis der Muskel wieder voll kontraktionsfähig ist.

Dieser Befund veranlaßte eine andere Versuchsserie, deren Ergebnis in Abb. 9 dargestellt ist.

Der Muskel wurde jeweils eine Minute mit steigender Spannung kathodisch gereizt und die Verkürzung bei jeder Reizspannung gemessen (Kurve a). Zwischen jedem Reiz wurde eine Minute Pause eingeschaltet. Als der Muskel die maximale Verkürzung erreicht hatte, wurde in gleicher Weise mit fallender Spannung kathodisch polarisiert und die Hubhöhe bestimmt (Kurve b). Man sieht deutlich den verschiedenartigen Verlauf der beiden Kurven. Dieser Unterschied verschwindet, falls man die Pause zwischen den Reizen auf fünf Minuten erhöht; in diesem Fall gelangt man immer zu Punkten, welche auf der Kurve a liegen. Dieser wie auch der vorangehende Versuch wurde bei geringster Belastung\* des Muskels durchgeführt.

Beeinflussung der Kontraktionsamplitude durch die Reizstärke und die Belastung. In Abb. 10 ist die Kontraktions- und Tonushöhe eines Uterus bei steigender Reizstärke und zwei verschiedenen Belastungen dargestellt. Man erkennt, daß bei der höheren Belastung die Tonushöhe gesenkt ist und — deutlich sichtbar im Bereich maximaler Reizung — die Kontraktionsamplitude (Kontraktionshöhe minus Tonushöhe) größer ist.

### Diskussion

Die Abhängigkeit des Kontraktionsgrades  $\alpha$  von der zur Polarisation verwendeten Spannung  $V$  wurde in einer vorausgegangenen Arbeit unter Annahme einer Reizschwelle  $V_s$  als Hyperbelfunktion vom Typ

$$\alpha = \frac{(V - V_s)}{(V - V_s) + K} \quad (1)$$

beschrieben. Bereits aus der Kurve b in Abb. 1 sieht man jedoch deutlich, daß diese nicht den gleichen Ursprung wie die Kurve a hat, sondern

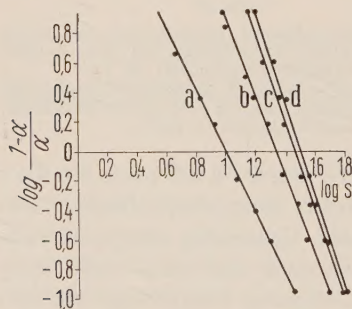


Abb. 11. Graphische Ermittlung von  $n$  und  $K$  der Gleichung (4). Die Werte von  $n$  sind: 2,2 (a), 2,8 (b), 2,9 (c), 3,0 (d). (Die Kurve c bezieht sich auf die Abb. 14 bzw. Gleichung (5)). Näheres siehe Text.

zwanglos durch den Nullpunkt geführt werden kann. Dieser Umstand läßt die Vermutung aufkommen, daß die Annahme, die Kurve eines gering belasteten Muskels schneide die Abszisse in irgendeinem als Reizschwelle  $V_s$  bezeichnetem Punkt, nicht frei von Willkür ist und daß daher die Gleichung (1) nur eine grobe Annäherung darstellt. Die genaue Nachprüfung aller zur Verfügung stehenden Kurven zeigt, daß sämtliche eine geringe Inflexion aufweisen, die daher nicht als zufällig sondern offenbar als gesetzmäßig angesehen werden muß.

\* Unter „geringster Belastung“ wird diejenige verstanden, die notwendig ist, um den Schreibhebel nach Aufhören der Muskelkontraktion gerade noch in die Ausgangslage zurückkehren zu lassen (0,1—0,2 g).



Um die Abhängigkeit des Verkürzungsgrades von der Reizstärke bei geringster Belastung befriedigend wiederzugeben, ist die Einführung eines Exponenten für den Reizwert notwendig. Die Gleichung lautet nunmehr:

$$\alpha = \frac{S^n}{S^n + K} \quad (2)$$

wobei unter  $\alpha$  der Verkürzungsgrad, unter  $S$  irgendein Reiz, welcher sowohl durch kathodische Polarisation wie durch einen positiv geladenen Stoff bedingt sein kann und zur Kontraktion führt, verstanden werden soll.  $n$  und  $K$  sind Konstanten, die auf Grund experimenteller Daten bestimmbar sind. Aus Gleichung (2) ergibt sich:

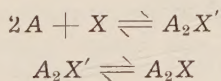
$$\frac{1 - \alpha}{\alpha} = \frac{K}{S^n}$$

bzw. in logarithmischer Form:

$$\log \frac{1 - \alpha}{\alpha} = \log K - n \log S \quad (2a)$$

Trägt man die Werte für  $\log (1 - \alpha/\alpha)$  auf der Ordinate und die für  $\log S$  auf der Abszisse auf, so erhält man Gerade, welche die Neigung  $n$  aufweisen. Im Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse ist  $n \log S = \log K$ . In Abb. 11 sind die Geraden auf Grund der entsprechenden Versuchswerte dargestellt. Der numerische Wert von  $K$ , der sich hierbei ergibt, ist belanglos, da der Wert von  $S$  hier die Klemmenspannung darstellt und daher, wie bereits erwähnt, nur relative Gültigkeit besitzt. Dagegen kann  $n$  genau ermittelt werden, und es ergibt sich aus den Versuchen, daß  $n$  nicht kleiner als 2 und nicht größer als 3 ist.

Cavanaugh u. Hearon<sup>11</sup> kommen zu einer ganz ähnlichen Gleichung für die Beziehung der Verkürzung zur Konzentration des verkürzungswirksamen Agens, in ihrem Falle Acetylcholin. Sie finden für  $n$  einen Wert von 2 und nehmen danach an, daß 2 Mol Acetylcholin (A) mit einem Rezeptor X zunächst eine Verbindung  $A_2X'$  eingehen, welche in einem zweiten Schritt in die endgültige Form  $A_2X$  übergeht, wobei das Massenwirkungsgesetz als gültig anzusehen ist. Der Vorgang wäre demnach folgender:



Beller und Krauss<sup>4</sup> verfolgen einen ähnlichen Gedankengang. Ihre Untersuchungen über die Beeinflussung der durch Heparinantidote ausgelösten Motorik des Uterus durch Heparin, die mit eigenen Untersuchungsergebnissen völlig übereinstimmen, führt die Autoren zu folgendem Schluß: Die erregende Wirkung eines Heparinantidots (Protamin, Toluidinblau etc.) beruht auf einer Bindung an Zellrezeptoren. Diese Bindung und damit das Ausmaß der Erregung stellen einen konzentrationsabhängigen Prozeß dar, der bis zu einer Gleichgewichtslage abläuft.

Es liegt natürlich nahe, den hier geschilderten Zusammenhängen eine Betrachtung nach dem Massenwirkungsgesetz zugrunde zu legen, und seit

dem ersten Versuch in dieser Richtung von *Bernstein*<sup>5</sup> sind verschiedene Ansätze dazu gemacht worden. Auch die eigenen Befunde scheinen einer derartigen Betrachtung zugänglich zu sein.

Ehe jedoch darauf eingegangen werden kann, sind einige Bemerkungen vor auszuschicken, die für verschiedene Fragen dieses Problems von Bedeutung sind.

Die mitgeteilten Befunde lassen bereits bei oberflächlicher Betrachtung erkennen, daß zwischen elektrischen, chemischen und mechanischen Einflüssen eine Wechselwirkung bzw. auch eine Austauschbarkeit besteht. Z. B. kann die Hubhöhe eines glatten Muskels sowohl durch anodische Polarisation, durch einen negativ geladenen Stoff wie auch durch stärkere Belastung vermindert werden. Umgekehrt wird der Muskel durch kathodische Polarisation, durch einen positiv geladenen Stoff zur Kontraktion veranlaßt und durch Minderung der Last die Hubhöhe erhöht.

Nebenbei sei vermerkt, daß diese dreifache Beeinflußbarkeit des glatten Muskels auch seinem natürlichen Verhalten entspricht; denn auch *in vivo* vermag er sowohl auf nervöse (elektrische) wie auf chemische oder mechanische Reize zu antworten.

Während man bei der Wirkung elektrischer und chemischer (in diesem Falle allerdings mit gewisser Einschränkung) Reize in erster Linie daran denkt, daß beide primär eine Änderung des Membranpotentials verursachen, der die Veränderung am kontraktilem Apparat folgen, ist man geneigt den mechanischen Angriffspunkt primär in den kontraktilem Mechanismus zu verlegen und die Membranänderungen als sekundär anzusprechen.

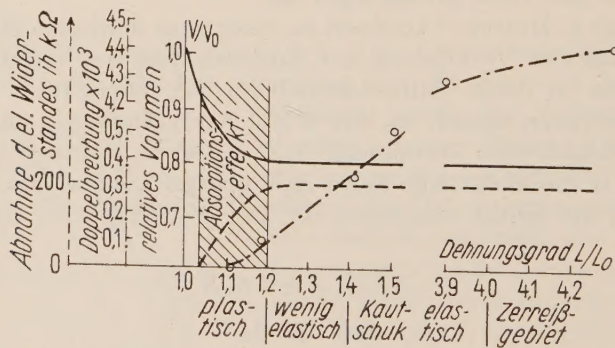


Abb. 12. Abhängigkeit des relativen Volumens, der Leitfähigkeit und der Doppelbrechung (Ordinaten) vom Dehnungsgrad (Abszisse) eines Actomyosinfilamentes. Das schraffierte Bereich stellt jenes dar, in dem die uv-spektrographisch nachweisbare Wasserstoffbrückenbildung erfolgt (nach *Schauenstein*).

In allen Hypothesen, welche zu diesem Thema entwickelt worden sind, wie auch in allen, die sich mit der Kontraktion des Muskels nach Erregung von seiner Außenseite her befassen, ist eine gemeinsame Annahme enthalten: Die Prozesse, welche die Erregung weiterleiten, laufen in senkrechter Richtung zum Kontraktionsprozeß ab; d. h. die Kontraktion erfolgt in der Längsrichtung der Myosinketten, die Erregungsleitung von der Membran her geht quer zur Kettenachse vor sich.



Sieht man die eben dargestellte Überlegung als gültig an, dann erhebt sich die Frage auf welchem Wege die Wechselbeziehungen zwischen dem Inneren des Muskels und der Membran hergestellt werden können.

Oft wird hierbei an den Transport von Ionen gedacht, der im Sinne eines Kalium-Natrium-Austausches bei der Muskelregung beobachtet wird (*Fleckenstein*<sup>21</sup>). Allein *Schaefer*<sup>56</sup> hat geltend gemacht, daß sich diese Vorstellung weder mit der beobachteten, nur wenige tausendstel Sekunden betragenden Latenzzeit des Muskels noch mit der Leitungsgeschwindigkeit des Aktionsstromes in Einklang bringen läßt, da kein Ion die hierfür erforderliche Wanderungsgeschwindigkeit besitzt\*. Die Annahme eines präformierten, senkrecht zur Muskellängsrichtung angeordneten energiefortleitenden Systems, das befähigt wäre einen Elektronentransport zu vollziehen, würde diese Schwierigkeit überwinden.

Ein System, das diesen Bedingungen entspricht, existiert in Form der zwischenmolekularen Wasserstoffbrücken (H-Brücken), welche die Myosinketten in der Querrichtung verbinden. *Schauenstein*<sup>57</sup> hat auf uv-spektrographischem Wege an Actomyosinfilmen das Bestehen solcher Bindungen zeigen können. Wird ein Actomyosinfilm allmählich gedehnt, dann tritt im UV-Spektrum ein für die H-Brücke charakteristischer Absorptionseffekt auf, der der Dehnung proportional ist und bei Dehnung der Filme auf etwa das 1,2-fache ihrer Ausgangslänge seinen Endwert erreicht. Zugleich mit diesem Vorgang erhöht sich die Leitfähigkeit der Filme und unter Volumensverminderung\*\* gehen sie aus einem plastischen in einen zunächst wenig elastischen Zustand über. Bei weiterer Dehnung ändern sich Leitfähigkeit und Volumen nicht mehr, hingegen wird der Film zunehmend kautschuk-elastisch und erreicht bei etwa 4-fachem Dehnungsgrad das Zerreißgebiet. Parallel mit der Dehnung wächst über deren gesamten Bereich die Doppelbrechung. (Abb. 12). Hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften und Doppelbrechung verhalten sich Filme also ebenso wie die von *H. H. Weber*<sup>63</sup> hergestellten Actomyosinfäden.

Die Ursache der H-Brückenbildung ist nach *Schauenstein*<sup>57</sup> darin zu sehen, daß sich beim Dehnen der in Wasser gequollenen Actomyosinfilme die  $\text{>NH}$  bzw.  $\text{>C=O}$  Gruppen benachbarter Hauptvalenzketten auf einen Abstand von ca. 3 AE nähern, wodurch es infolge der Polarität beider Gruppen zur Brückenbildung kommt. Diese Polarität ist wiederum umso stärker, je größer die Aufrichtungstendenz der Carbonylgruppe  $\text{(>C=O)} \rightarrow \text{>C} \begin{smallmatrix} (+) \\ \text{O} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (-) \\ \text{O} \end{smallmatrix}$  ist. In dieser Richtung wirkt z. B. jede Ionisierung der seitenständigen  $\text{COOH}$ -Gruppe, wie sie u. a. auch durch mäßige Erhöhung des pH zu erzielen ist. Ab pH 11,3 kommt es ebenso wie bei stärkerer Acidität zur Sprengung der H-Brücken.

\* Die Dicke einer Muskelfaser variiert je nach Muskel zwischen 9 und 100  $\mu$  (*Patzelt*<sup>44</sup>), der Radius (kreisförmiger Querschnitt angenommen) zwischen 4,5 und 50  $\mu$ . Das schnellstbewegliche aller Ionen, das Wasserstoffion, mit einer Wanderungsgeschwindigkeit von 0,00327 cm/sec würde bei 18° C 1,37 bis 15,3 sec brauchen, um diesen Weg in einer wäßrigen Lösung zurückzulegen.

\*\* Dieser Befund steht mit der von *Ernst*<sup>16</sup> beobachteten Volumensverminderung bei der Muskelkontraktion in keiner Beziehung.

Diese Ergebnisse von *Schauenstein*<sup>57</sup>, die hinsichtlich der Rolle der H-Brücken auch an anderen makromolekularen Stoffen (Keratin, Seidenfibrin, Fibrin etc.<sup>36, 58</sup>) mit gleichem Ergebnis untersucht wurden, dürfen als gesicherte, typisch makromolekulare Effekte für eine Reihe von Stoffen, darunter auch Actomyosin, angesehen werden, zumal durch *Botts* und *Morales*<sup>6</sup> durch Ultrarot-Spektrographie ebenfalls die schon bei geringer Dehnung auftretende H-Brückenbildung festgestellt werden konnte.

Die Anwendung dieser Ergebnisse auf die eigenen und die zahlreichen in der Literatur niedergelegten Befunde erscheint danach zulässig. Die Beeinflussbarkeit des Muskels, vor allem durch mechanische und elektrische Eingriffe, kann einem gemeinsamen Verständnis näher gebracht werden, wenn man sie zu der makromolekularen Natur des Muskels in Beziehung setzt.

Dieser Ansatz ist keineswegs originell. Eine Vielzahl von Forschern (*Ebbecke*<sup>13</sup>, *Wöhlisch*<sup>66</sup>, *K. H. Meyer*<sup>39</sup>, *W. Kuhn*<sup>37</sup> u. a.) haben ihn bereits versucht. In dieser Arbeit wird nur beabsichtigt, auf Grund länger bekannter und neu hinzugekommener Erkenntnisse sich mit dem verwickelten Problem nochmals auseinanderzusetzen.

Die Grundannahme der nunmehr darzustellenden Theorie der Muskel-tätigkeit ist die, daß sich der ruhende Muskel in leicht gedehntem und somit durch zwischenmolekulare H-Brücken vernetzten Zustand befindet, die den Reiz fortleiten und ab einer gewissen Reizstärke gesprengt werden können, worauf der Muskel in den Zustand der Kontraktion übergehen kann.

Diese Annahme wird durch folgende Umstände gestützt: 1. durch die Feststellung von H-Brücken im Myosin (s. o.) sowie durch die Tatsache, daß eine Reihe von Stoffen, die als H-Brücken-spaltend bekannt sind, am Muskel zur Kontraktion führen<sup>9, 54</sup>. 2. durch die Proportionalität von H-Brückenbildung und Leitfähigkeitszunahme<sup>57</sup>. An dieser Stelle ist vor allem auf die Arbeiten von *Wirtz*<sup>65</sup> hinzuweisen, nach denen eine äußerst rasche, fast verlustlose Energiefortleitung durch H-Brücken wahrscheinlich ist. 3. durch die Abnahme der Doppelbrechung bei der Kontraktion, die sich mit einer Änderung der Anordnung des molekularen Gefüges erklären läßt. Hierbei kommt nicht der Abnahme der Gesamtdoppelbrechung sondern der der Eigendoppelbrechung die entscheidende Bedeutung zu. Tatsächlich nimmt nach den Untersuchungen von *H. H. Weber*<sup>64</sup> gerade diese bei der Kontraktion ab. Umgekehrt ist bei der Dehnung das Auftreten von H-Brücken eine Voraussetzung dafür, daß achsenparallele Orientierung auftritt. Diese ist von mehreren Untersuchern auf verschiedenem Wege nachgewiesen worden (*Astbury* u. *Dickinson*<sup>2</sup>, *Szent-Györgyi*<sup>60</sup>, *Schauenstein*<sup>57</sup>). Unter dem Begriff der Dehnung kann hier ohne weiteres auch die Erschlaffung des Muskels unter der Wirkung einer Last verstanden werden, da, wie bereits erwähnt, ein Dehnungsgrad von 1,2 zur vollständigen H-Brückenbildung genügt.

Gegen die vorgebrachte Annahme könnte man einwenden, daß *Morales* und *Cecchini*<sup>41</sup> keine wesentliche Änderung der Ultrarotabsorption in dem für H-Brücken charakteristischen Frequenzgebiet zwischen ruhendem und kontrahier-



tem Muskel feststellen konnten. Da jedoch bei der Knäuelung der Myosinketten im Stadium der Kontraktion auch intramolekulare H-Brücken auftreten, die sich von den im Ruhestand vorhandenen intermolekularen auf optischem nicht unterscheiden lassen, verliert dieses Gegenargument an Gewicht.

Aus dieser Annahme ergeben sich folgende, für die weitere Betrachtung wichtige Schlußfolgerungen:

1. Der Muskel würde hiernach im vernetzten Zustand, der mit  $M_v$  bezeichnet werden soll, bevorzugt imstande sein eine Erregung aufzunehmen und weiterzuleiten.

2. Der Aktionsstrom, der durch das intermolekulare H-Brückensystem geleitet wird, kann nur solange fließen, wie dieses existiert, wobei andererseits

3. solange das H-Brückensystem besteht, keine mechanische Reaktion des Muskels erfolgen kann.

4. Wenn der durch den Reiz zugeführte Energiebetrag den der H-Brücke überschreitet oder Veränderungen herbeiführt, welche zum Auftreten H-Brücken-spaltender Stoffe führen\*, kommt es zu deren Sprengung, worauf der Aktionsstrom mangels Fortleitungsmöglichkeit erlischt und der Muskel infolge Fehlens der Querverbindungen zwischen den Myosinketten in einen plastischen, als  $M_p$  zu bezeichnenden Zustand übergeht.

5. Anschließend erfolgt der Übergang in den kontrahierten Zustand, der mit dem Symbol  $M_c$  bezeichnet sei.

Man kann daher sagen, daß sich der Muskel in den Zuständen  $M_v$ ,  $M_p$  und  $M_c$  befinden kann, bzw. es läßt sich folgern, falls man die gesamte Myosinkonzentration des Muskels gleich  $[M]$  setzt, daß sich diese additiv aus den, den Zuständen entsprechenden Teilkonzentrationen zusammensetzt. Es ist demnach:

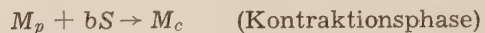
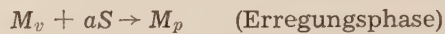
$$[M] = [M_v] + [M_p] + [M_c] \quad (3)$$

Längenänderungen des Muskels sind somit gleichbedeutend mit Konzentrationsänderungen der Teilkomponenten. Zum Unterschied von den Muskelmodellen wie etwa dem von *Levin* und *Wyman*<sup>38</sup>, die hinsichtlich der angenommenen Elemente quantitativ unveränderlich sind, haben wir es hier mit quantitativ variablen, vom jeweiligen Funktionszustand abhängigen Größen zu tun. Es leuchtet ein, daß im ruhenden Muskel  $[M]$  praktisch gleich  $[M_v]$  ist und unter streng isotonischen Bedingungen  $[M] = [M_c]$ . Der Zustand  $M_p$  ist immer nur eine Zwischenstufe, die als solche nur sehr kurzzeitig beständig ist und wenn, dann nur in dem Intervall zwischen der Sprengung der H-Brücken, d. h. dem Erlöschen des Aktionsstromes, und dem Beginn der Kontraktion auftreten könnte. In Form der sog. *Rauhschen Nase*<sup>50, 20</sup> ist der Zustand  $M_p$  tatsächlich nachweisbar, und die hier aus der Annahme abgeleitete Forderung deckt sich auch in der

\* In diesem Zusammenhang verdienen die Befunde von *Weber* und *Portzehl*<sup>47, 64</sup> sowie von *Pryor*<sup>18</sup> über die Weichmacherwirkung der ATP Beachtung.

zeitlichen Position exakt mit dem von *Schaefer* und *Göpfert*<sup>55</sup> publizierten Meßergebnis \*. *Fenn*<sup>19</sup> deutet die *Rauhsche* Nase im gleichen Sinne wie in der oben ausgesprochenen Annahme. Die *Rauhsche* Nase „scheint für eine Zunahme der Dehnbarkeit der Myosinkette gerade vor der wirklichen Verkürzung zu sprechen, wie wenn gewisse stabilisierende Seitenkettenverbindungen unterbrochen würden, bevor neue ‚verkürzende‘ Bindungen eingegangen werden könnten“.

Denkt man sich die jeweilige Größe von  $S$  als Konzentration eines kontraktionsauslösenden Stoffes, was bei Verwendung eines chemischen Reizes unmittelbar, bei elektrischen mittelbar verständlich ist, so kann man formal folgenden Ablauf annehmen, der für die Diskussion der Kurve  $a$  in Abb. 1 wie auch der entsprechenden in den anderen Abbildungen anwendbar ist:



Der Gesamtprozeß ergibt sich durch Addition:



wobei  $n = a + b$  ist. Nach dem Massenwirkungsgesetz ergibt sich daraus:

$$\frac{[M_v] \cdot [S^n]}{[M_c]} = K$$

und da gemäß Gleichung (3)

$$[M_v] = [M] - [M_p] - [M_v]$$

so ist

$$\frac{[M_c]}{([M] - [M_p])} = \frac{[S^n]}{[S^n] + K} \quad (4)$$

Diese Gleichung deckt sich mit Gleichung (2), und man entnimmt, daß  $[M_c] / ([M] - [M_p])$  hier die gleiche Bedeutung hat wie der frühere Kontraktionsgrad  $\alpha$ , d. h. die Verkürzung des Muskels ist gleichbedeutend mit

---

\* Mit Hilfe einer noch weiter verfeinerten Methode haben *Göpfert* und *Schaefer*<sup>24</sup> eine als „Initialwelle“ bezeichnete, minimale Muskelverkürzung registrieren können, die in die Zeit des Aktionsstromes fällt, der *Rauhschen* Nase also vorangeht. Das Ausmaß dieser Verkürzung beträgt größenordnungsmäßig nur  $10^{-6}$  der eigentlichen Kontraktionswelle und ist von der Ruhespannung des Muskels abhängig. Eine eindeutige Zuordnung dieser als reell anzusprechenden Verkürzung zu einem bestimmten Prozeß ist nicht möglich. Außer den von *Göpfert* und *Schaefer* diskutierten Möglichkeiten wäre noch an eine andere zu denken. Im ruhenden Muskel ist, wie bereits gesagt,  $[M_v]$  nur praktisch gleich  $[M]$ . Daneben muß man aber grundsätzlich annehmen, daß geringste Mengen von  $M_v$  und  $M_c$  aus rein statistischen Gründen vorhanden sind. Als erstes Ereignis wäre somit eine Verschiebung der Gleichgewichtslage vor allem zwischen  $[M_v]$  und  $[M_c]$  zugunsten von  $[M_c]$  denkbar. In Anbetracht der begründeten Annahme, daß es sich hierbei um den Umsatz sehr kleiner Mengen handeln muß, ist eine derartige Vorstellung mit der von *Göpfert* und *Schaefer* gefundenen Größenordnung von  $10^{-6}$  vereinbar.



der Zunahme von  $[M_c]$ . In der Gleichung (4) kann  $[M_p]$  vernachlässigt werden, da es sich nur um eine Intermediärstufe handelt.

Alle bisher durchgeführten Versuche, in denen der Reiz durch kathodische Polarisierung oder durch einen positiv geladenen Stoff (in diesem Fall ist die Berechtigung, dem Reiz das Maß einer Konzentration zu geben evident) gesetzt wurde, stimmen bei geringster Belastung des Muskels mit den Gleichungen (2) bzw. (4) überein. Auf die Kurven b der Abb. 1, sowie b, c, d, e, f der Abb. 2 treffen die Gleichungen (2) und (4) jedoch nicht zu. Es bleibt zwar auch hier dabei, daß mit steigendem Reiz die Verkürzung wächst, jedoch ist die Beziehung zwischen den beiden Größen scheinbar andersartig als im Zustand geringer Belastung ohne vorangegangene Dehnung.

Das am Muskel hängende Gewicht wirkt der Verkürzung entgegen. Man muß daher hier den Bereich, in dem trotz steigenden Reizes keine oder nur eine geringe Verkürzung stattfindet als denjenigen Bereich ansehen, in dem der passive Zug des Gewichtes durch aktive Verkürzungsvorgänge nicht oder nur geringgradig überwunden wird. Der Übergang aus dem flachen in den steilen Kurvenast stellt dann den Übergang von vorwiegend isometrischer zu überwiegend isotonischer Arbeitsweise dar. Verlängert man die aufsteigenden, geraden Kurvenäste in Abb. 2 nach unten, so schneiden diese die Abszisse bei verschiedenen Werten von  $S$ , die um so höher sind, je größer die Belastung des Muskels war. Dies ist verständlich; denn wenn die Dehnung, die ja nur durch eine Kraft bewirkt werden kann, für die Bildung von H-Brücken verantwortlich ist, dann muß bei Bestehenbleiben dieser dehnenden Kraft, diejenige, welche notwendig ist, um die vorige zu überwinden und damit die H-Brücke zu sprengen, größer werden.

Trägt man die so ermittelten Werte von  $S$  gegen die zugehörige Belastung auf, wie das in Abb. 13 geschehen ist, so sieht man, daß hier wiederum eine Kurve resultiert, die durch die Gleichung (5) beschrieben werden kann; d. h. zwischen mechanischer Spannung und dem Reiz besteht dieselbe Abhängigkeit wie zwischen der Verkürzung und dem Reiz.

$$\frac{g}{g_m} = \frac{S^n}{[S^n] + K} \quad (5)$$

Daß hierbei vor allem die Belastung und weniger die durch die Dehnung bewirkte Längenzunahme des Muskels von Bedeutung ist, zeigt der Versuch, bei dem vor der Entlastung die Relaxation eingetreten war, so daß trotz Minderung der Last die Länge konstant blieb (Abb. 3).  $S$  ändert sich auch hier in Abhängigkeit von der Last.  $n$  und  $K$  in Gleichung (5) sind analog wie oben beschrieben bestimmbar. Auch in diesem Fall findet man für  $n$  einen Wert zwischen 2 und 3.

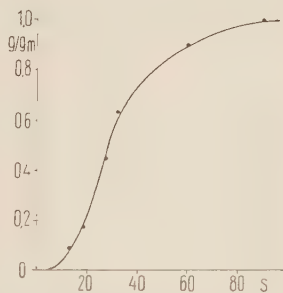


Abb. 13. Einfluß der Belastung auf den Beginn vorwiegend isotonischer Kontraktion eines Rattenuterus bei kathodischer Polarisierung. Ordinate: Belastung in g, Abszisse: Polarisierende Spannung (Klemmenspannung) in Volt. Näheres siehe Text.

Es erscheint plausibel diese formale Übereinstimmung zwischen der Verkürzungs- und Spannungsentwicklung auch sachlich in der Form zu interpretieren, daß die Spannungsentwicklung Folge einer inneren Muskelverkürzung ist, bei der andere Teile gedehnt werden. Man gelangt so zu derselben Vorstellung, wie sie in neuerer Zeit vor allem von *Reichel*<sup>51</sup> postuliert wird, der ebenso wie *A. V. Hill*<sup>28</sup> annimmt, daß im Muskel zwei Elemente, ein kontraktiles und ein elastisches, in Serie liegen.

Die Schwierigkeit, der sich diese Theorie gegenüberstellt, besteht darin, daß man kein histologisches Substrat für das als elastisch anzusehende Element findet. Manche Autoren dachten hierbei an das Bindegewebe (*Banus* und *Zetlin*<sup>3</sup>, *Walter*<sup>62</sup>); allein nach den Befunden von *Feneis*<sup>17</sup> und *Nagel*<sup>43</sup> ist dessen Beteiligung an der Muskelelastizität nur gering zu veranschlagen. Ebenso ist die Sarkolemmtheorie umstritten und kann auf den glatten Muskel nicht angewendet werden, da dieser kein Sarkolemm besitzt. *Reichel*<sup>51</sup> hat sich hinsichtlich der stofflichen Natur nicht festgelegt, sondern es bei der Annahme der beiden obengenannten Elemente bewenden lassen, für deren Existenz er in einer Reihe von überzeugenden Experimenten den Nachweis bringt.

Die *Reichelsche* Theorie<sup>51</sup> wird auch für den vorliegenden Fall gut anwendbar, wenn man eine Änderung in der Art vornimmt, daß man nicht von zwei Elementen sondern von zwei verschiedenen Zuständen desselben Materials, nämlich des Myosins, spricht. Es ergibt sich zwanglos, daß der Zustand  $M_c$  dem kontraktilen, der Zustand  $M_v$  dem elastischen Element von *Reichel* entspricht. Der isometrische Vorgang besteht danach in einem nur teilweisen, von der Reizstärke abhängigen Übergang von  $M_v$  über  $M_p$  in  $M_c$ , wobei der im Zustand  $M_v$  verbleibende Myosinanteil gedehnt wird. Der Zustand  $M_v$  ist, wie aus den erwähnten Untersuchungen von *Schauenstein*<sup>57</sup> hervorgeht, die Voraussetzung für das Auftreten elastischer Eigenschaften.

Die Zulässigkeit dieser Interpretation wird noch dadurch unterstrichen, daß man in der Technik bewußt den gedanklich umgekehrten Weg verfolgt, nämlich durch gezielte Beeinflussung des Vernetzungsgrades Kautschuk- oder Kunststoffarten (z. B. Polyäthylene) mit bestimmten elastischen Eigenschaften, Schmelzpunkt etc. zu erhalten. Es lassen sich auf diesem Wege durch Beeinflussung des Vernetzungsgrades Stoffe von nahezu plastischem, elastischem und schließlich sprödem Verhalten herstellen.

Der Übergang von  $M_v$  in  $M_c$  ist mit einer Abnahme der Doppelbrechung verbunden. Wird, wie bei isometrischer Kontraktion,  $M_v$  noch weiter gedehnt, so muß die Anisotropie zunehmen. Daraus folgt, daß bei Betrachtung des isometrischen Vorganges immer eine Bilanz der Doppelbrechung beobachtet werden müßte, die je nach Spannung des Muskels größer, kleiner oder gleich Null sein kann. Bei rein isotonischer Kontraktion dürfte nur eine Abnahme der Anisotropie auftreten. Diese Überlegungen finden ihre Bestätigung in den diesbezüglichen Experimenten von *von Mural*<sup>42</sup>, *Bozler* und *Cottrell*<sup>7</sup>, *Pfeiffer*<sup>45</sup>, *H. H. Weber*<sup>64</sup>, *Portzehl*<sup>46</sup>, *Buchthal*<sup>10</sup> am Muskel bzw. Muskelmodellen.

Bemerkt sei noch, daß die Annahme des Überganges vom Zustand  $M_v$  in  $M_p$  und schließlich  $M_c$  bei der isotonischen Kontraktion auch mit der extremen Definition dieses Vorganges korrespondiert. Eine streng isotonische,



spannungsfreie Verkürzung (wobei der Muskel selbst gewichtslos zu denken wäre) dürfte auch durch zwischenmolekulare Kräfte nicht behindert sein; d. h. die bestehenden Vernetzungen müssen vor dem Kontraktionsvorgang aufgehoben werden. Die Aufhebung der Querverbindungen zwischen den Ketten des kontraktile Proteins als Voraussetzung der Kontraktion läßt sich zu den Untersuchungen von *Schramm* und *H. H. Weber*<sup>59</sup> in Beziehung bringen. Diese Autoren sind auf Grund von Untersuchungen an monodispersen Myosinlösungen zu dem Schluß gelangt, daß Längenänderungen nicht durch gegenseitige Bindungen der Ketten behindert sein dürfen. Dieser Schluß ergibt sich unmittelbar aus den Kurven der Abb. 1, 2, 3 und 4, aus denen zu entnehmen ist, daß Umstände, welche den Muskel im Zustand  $M_v$  halten, seine Kontraktionsfähigkeit vermindern. Die rein isotonische und streng isometrische Kontraktion können somit als die beiden Extremfälle der auxotonischen Kontraktion angesprochen werden, was sich ebenfalls mit den Ansichten von *Reichel*<sup>51</sup>, mit denen auch noch in weiteren Punkten Übereinstimmung zu erzielen ist, deckt. Die von *Reichel*<sup>51</sup> und auf Grund der eigenen Versuche auch hier vertretene Ansicht, daß auch die isometrische Kontraktion letztlich mit einer Längenänderung verbunden ist, ermöglicht es, auch die isometrisch geleistete Arbeit in physikalisch korrekter Weise als Kraft-Weg-Produkt zu definieren. Die isometrische Arbeit ist demnach das Produkt aus innerem Verkürzungsweg und Spannung.

Abb. 4 zeigt das äußerlich gleiche Bild wie Abb. 1. Jedoch ist in diesem Fall die Verkürzung des Muskels nicht durch ein Gewicht sondern durch die Anwesenheit eines negativ geladenen Stoffes behindert worden. Der genaue Mechanismus dieser Hemmung kann nicht eindeutig angegeben werden. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um eine durch die Gegenwart des Stoffes erschwerte Membrandepolarisation im Sinne eines „Anelektrotonicums“ (*Fleckenstein*<sup>21</sup>), wofür die Aufhebbarkeit dieses Hemmeffektes durch kathodische Polarisation spricht. Hier ist nur festzustellen, daß ein derartiger Stoff den Kontraktionsgrad in gleicher Weise beeinflusst wie ein am Muskel hängendes Gewicht, woraus wiederum geschlossen werden kann, daß der Übergang von  $M_v$  in  $M_p$  behindert sein muß.

Abb. 5 stellt das umgekehrte, ebenfalls im Sinne *Fleckensteins*<sup>21</sup> interpretierbare Experiment dar, in dem eine durch einen positiv geladenen Stoff bewirkte Verkürzung durch schrittweise anodische Polarisation rückgängig gemacht werden konnte. Auch hier gewinnt man den Eindruck, als ob der Muskel zunehmend belastet und entlastet worden wäre. Die anodische Polarisation wirkt also wie eine Belastung, wobei es nach Aufhören des Stromflusses zu einer neuerlichen, jedoch nicht die ursprüngliche Höhe erreichenden Verkürzung kam. Der Rest würde als „plastische Dehnung“ aufzufassen sein. Es ist offenbar, wie die plastische Verlängerung zeigt, zu einem Verlust von Arbeitsfähigkeit gekommen. Im gleichen Sinne kann auch der schon eingangs erwähnte steile Abfall der Verkürzung durch geringe Polarisation (Abb. 6 und 7) gedeutet werden. Den gleichen gegen die Abszisse konvexen Verlauf zeigen auch alle von *Fleckenstein*<sup>21</sup> zu diesem Phänomen publizierten Kurven.

Noch deutlicher wird diese Erscheinung in den Abb. 8 und 9 dargestellten Versuchen. Es zeigt sich hier eindeutig, daß die Verkürzungskurve bei steigendem Reiz einen anderen Weg beschreibt als bei fallendem, eine Beobachtung, welche in ganz gleicher Weise wie in Abb. 8 gezeigter Art schon 1907 von *Mislawsky*<sup>40</sup> gemacht worden ist.

Die Tatsache des verschiedenen Weges der Hin- und Rückreaktion zwingt zu einer kritischen Betrachtung der Gültigkeit der Gleichungen (2) und (4). Wenn man diese als Ausdruck eines dem Massenwirkungsgesetz unterliegenden Geschehens ansehen will, dann muß der einschränkende Zusatz gemacht werden, daß derartige Gleichgewichtsbeziehungen nur für die Richtung wachsender Reizstärke gültig sind und für fallende nur dann, wenn zwischen den einzelnen Reizen ein genügend großes zeitliches Intervall (beim Uterus mindestens 2 Minuten) verstrichen ist. Eine uneingeschränkte Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes ist wegen der Irreversibilität der Vorgänge nicht gegeben. Es ist daher wohl richtiger in den beiden Gleichungen Ausdrücke zu sehen, die lediglich angeben, wieviel  $M_c$  jeweils über  $M_p$  aus  $M_v$  gebildet worden ist. Es handelt hier etwa um ähnliche formale Verhältnisse wie sie von *Rosenberg*<sup>52</sup> und auch von *Göpfert*<sup>23</sup> für die funktionelle Beziehung zwischen der Maximalspannung der Aktionsströme und der Reizspannung am Nerven gemessen wurden.

Aus dem nachstehendem Diagramm (Abb. 14) kann die transitorische Existenz des Zustandes  $M_p$  erfaßt werden.

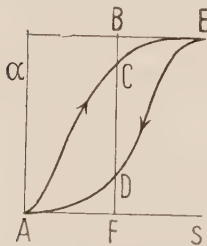


Abb. 14. Verkürzungsgrad  $\alpha$  (Ordinate) bei steigender und fallender Reizstärke  $S$  (Abszisse). Unabhängig vom Reiz ist  $BF = [M]$ . Bei einer bestimmten Reizstärke innerhalb einer steigenden Reihe ist  $BC = [M_c]$ ,  $CF = [M_c]$ ; innerhalb einer fallenden Reihe ist  $BD = [M_c]$ ,  $DF = [M_c]$ .  $CD = [M_p]$ . Die Fläche  $ACED$  stellt den Verlust an freier Energie dar. Näheres siehe Text.

Es zeigt die Verkürzung des Muskels bei steigender und fallender kathodischer Polarisation. Die Strecke  $BF$  stellt die Gesamtkonzentration  $[M]$  des kontrahierbaren Materials dar.  $BC$  entspricht der Konzentration  $[M_v]$  während der Kontraktion,  $BD$  der Konzentration  $[M_v]$  während der Erschlaffung.  $CF$  bzw.  $DF$  sind die Konzentrationen von  $M_c$  in der Kontraktions- bzw. Erschlaffungsphase. Die Differenz  $CF - DF = BF - (BC + DF) = CD$  ist das Maß für den infolge seiner intermediären Natur nicht direkt beobachtbaren Zustand  $M_p$ , der bei der Kontraktion in  $M_c$  ( $CF$ ), bei der Erschlaffung in  $M_v$  ( $BD$ ) übergeht. Im Anfangs- und Endzustand ( $A$  und  $E$ ) ist  $M_p$ , wie es in der eingangs formulierten Hypothese gefordert wurde, gleich Null.

Wenn, wie Abb. 14 zeigt, der Muskel bei fallendem Reiz nicht mehr die gleiche Arbeit leisten kann wie bei steigendem, so bedeutet das, daß ein Verlust an freier Energie aufgetreten ist, der in seiner Gesamtheit durch die Fläche  $ACED$  dargestellt wird. Es muß an dieser Stelle betont werden, daß diese Fläche nur dadurch entstanden ist, daß der Muskel unter Verhalten des Systems: Muskel + (konstantes) Gewicht dar. Würde ein nur aus dem Muskel allein bestehendes System betrachtet werden, wobei



der Muskel gewichtslos zu denken wäre, dann tritt die bezeichnete Fläche gar nicht auf, weil der Muskel nicht erschlafft. Der Muskel erschlafft, wie A. V. Hill<sup>30</sup> experimentell gezeigt hat, nur unter der Einwirkung einer Last, wenn die für die Kontraktion maßgeblichen Prozesse aufhören. D. h. die Erschlaffung erfolgt, wenn der Energienachschub zur Aufrechterhaltung der Arbeitsleistung nicht mehr ausreicht.

Diese Verhältnisse lassen sich noch auf einem anderen Wege deutlich machen. Wird ein glatter Muskel durch irgendeinen Reiz erregt, dann hängt die Dauer der Kontraktion vom belastenden Gewicht ab. Ist das Gewicht gering, dauert die maximale Kontraktion länger und bei geringster Belastung (s. Anm. 5) läßt sich eine Kontraktion erzielen, die solange anhält wie der Reiz selbst. Ist der Muskel stärker belastet, dann erfolgt kurz nach Erreichen des Maximums die Erschlaffung unter der Wirkung der Last. Es wechseln also Phasen in denen der Muskel an der Last Arbeit leistet mit solchen ab, in denen die Last am Muskel Arbeit leistet. Einen besonderen, für die Erschlaffung Energie liefernden Prozeß im Muskel selbst anzunehmen, ist nicht notwendig. Es genügt, wie A. V. Hill<sup>30</sup> hervorgehoben hat, daß der Kontraktionsprozeß aufhört, die Erschlaffung erfolgt dann durch das Gewicht bzw. nach einer isometrischen Kontraktion durch die gedehnten im Zustand  $M_v$  befindlichen Muskelanteile.

Die früher gemachte Annahme, daß der Muskel im Zustand  $M_v$  bevorzugt imstande ist, auf einen Reiz zu reagieren, verlangt daß dieser Zustand nach einer Kontraktion wiederhergestellt wird. Von der Stärke des Reizes hängt es, wie oben dargestellt, ab, wie groß die Konzentration von  $M_p$  sein kann, damit dieses via  $M_p$  in  $M_c$  übergeht; d. h. die Amplitude der Kontraktion bei konstanter Belastung ist von der Reizstärke abhängig. Beim glatten Muskel zeigt sich dies aus der Lage der Kontraktions- und Tonuskurve. Beide rücken mit zunehmendem Reiz höher; bei geringer Belastung und maximalem Reiz vereinigen sie sich nahezu (Abb. 10).

Daß der letztgenannte Zustand mit geringer Elastizität behaftet ist und leicht über  $M_p$  in  $M_v$  übergeführt werden kann, wenn das Gewicht vergrößert wird, ist ein jedem Experimentator geläufiges Phänomen. Jede Belastung führt zunächst zu einem steilen Abfall, der dann in die Dehnungskurve übergeht.

Diese Verhältnisse sind in letzter Zeit besonders von Greven<sup>25</sup> untersucht worden, von dessen Interpretation hier nur in einem Punkt eine Abweichung besteht, nämlich, daß die Kontraktion und die plastische Verformung sich nicht am gleichen Material abspielen sollen. Auch diese Zwei-Elementtheorie läßt sich dahingehend modifizieren, daß es sich nicht um verschiedene Stoffe sondern um unterschiedliche Zustände des gleichen Substrates handelt. Wie weitgehend die Beziehungen zwischen der Beeinflussung dieser Zustände durch mechanische und z. B. elektrische Eingriffe geht, zeigt am besten die Übereinstimmung der in Abb. 5 gezeigten, durch anodische Polarisation erzielten „Dehnungskurve“ mit der mechanischen von Greven<sup>25</sup>. Ganz im Einklang mit der hier dargelegten Theorie findet auch Herter<sup>27</sup> in Experimenten am Helixfuß, daß jedes kontraktile Element sowohl Träger der plastischen wie der elastischen Eigenschaften

des Muskels ist. Die oft als viskösen, von Greven<sup>25</sup> jedoch besser als Relaxationserscheinungen bezeichneten Vorgänge bei der an die plastische Verlängerung anschließenden Nachdehnungskurve, lassen sich mit der Vorstellung von H-Brücken ebenfalls zwanglos in Zusammenhang bringen. Auch Actomyosinfilme zeigen die gleichen Relaxationserscheinungen (Schauenstein)<sup>57</sup>. Der Verlust an Elastizität, welcher bei Fixierung eines bestimmten Dehnungsgrades auftritt (in den entsprechenden Experimenten von Greven<sup>25</sup> sehr genau untersucht) zeigt, daß die Querverbindungen zwischen den Hauptvalenzketten einen so geringen Energieinhalt haben, daß sie durch mechanische Kräfte beeinflusst werden können. Diese Eigenschaft kommt gerade den H-Brücken zu und erklärt die Fließfähigkeit des Myosins bei der Dehnung (Schauenstein)<sup>57</sup>.

Somit sprechen auch alle diese mechanischen Eigenschaften des (glatten) Muskels für das Bestehen energetisch schwacher Querverbindungen, die daher durch einen geringeren Energieaufwand im Sinne einer Aktivierungsenergie gesprengt werden können, wobei das Alles-oder-Nichts-Gesetz gilt. Als bedeutende Energiespeicher für die Kraftentwicklung des Muskels scheiden sie jedoch aus. Die Untersuchungen von Josenhans<sup>33</sup> führten zu denselben Schlußfolgerungen. Zur Erzeugung von Spannungen, die den am Muskel zu beobachtenden entsprechen, bedarf es einer Energiezufuhr aus anderen Quellen.

Auf Grund der vorliegenden Versuche läßt sich kein Anhaltspunkt über die Art der Energiequelle gewinnen. Die Befunde sind mit jeder Theorie vereinbar, welche das Kontraktionsgeschehen als aktiv ansieht. Der Verlust an freier Energie, den die Fläche ACED in Abb. 14 darstellt, kann ebenso mit einem ATP-Abbau wie mit einem Kalium-Natrium-Austausch erklärt werden und das Zeitintervall bis zur Wiedererlangung der vollen Arbeitsfähigkeit als die Zeit angesehen werden, in der ATP resynthetisiert bzw. das Kationen-Potential restituiert wird. Im Zusammenhang mit dem hier dargestellten Problem ist die Frage nach der Natur der Energiequelle weniger von Belang und soll daher nicht weiter diskutiert werden. Entscheidend ist einzig der Umstand, daß auch im glatten Muskel Energie während der Kontraktion frei wird, die neben der Arbeit auch Wärme liefert. Hinsichtlich dieses Umstandes besteht somit kein Unterschied zwischen glatter und quergestreifter Muskulatur. Im gleichen Sinne spricht die von Bozler<sup>8</sup> getroffene Feststellung, daß kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden kann, daß der glatte Muskel ohne Wärmeproduktion Spannung entwickeln könnte, wie überhaupt nur graduelle aber keine prinzipiellen Unterschiede zwischen den beiden Muskelarten bestehen (Und und Ulbrecht<sup>61</sup>, Dörr und Portzehl<sup>21</sup>).

Es bleibt noch zu behandeln, wie die Energiefreisetzung in das Geschehen der Muskelaktivität eingeordnet werden kann. Hier geben die ausgedehnten Untersuchungen von A. V. Hill<sup>31</sup> Aufschluß, mit denen sich die hier entwickelte Theorie gut korrelieren läßt. Die Wärmeproduktion im Muskel setzt nicht im Moment des Reizes ein sondern um einige Millisekunden später, etwa gerade in dem Zeitpunkt, in dem die Rauhsche Nase auftritt. Zugleich wird der Muskel transparenter, was, wie Ebbecke<sup>14</sup> am



Kautschuk nachgewiesen hat, und auch für manche Kunststoffe gilt, mit einer Abnahme der intermolekularen Bindungen in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Ergebnisse der eingehenden Untersuchungen von *Schaefer* und *Göpfert*<sup>55</sup> über die Lichtdurchlässigkeit des Muskels lassen die gleiche Annahme berechtigt erscheinen. Allerdings können in einem komplexen System, wie es der Muskel ist, auch andere Faktoren für dieses Phänomen verantwortlich sein. Dieser Sachverhalt, die Koinzidenz des Auftretens der *Rauhschen* Nase mit dem Beginn der Wärmeproduktion legt die Annahme nahe, die als zweite neben der Beeinflussung der H-Brücken dieser Theorie zugrunde gelegt werden soll, daß die Energieproduktion beginnt, nachdem  $M_v$  in  $M_p$  übergeführt worden ist. Diese Annahme läßt sich sehr gut mit der Beobachtung in Einklang bringen, daß mit zunehmender Belastung des Muskels und damit immer größerer Erschwerung in den Zustand  $M_p$  überzugehen, die Energieentwicklung des Muskels abnimmt. *Hill* hat eine ganz gleiche Ansicht ausgesprochen\*.

Die Vereinigung der beiden Annahmen: 1. Zustandsänderung des Myosins im Verlauf des Kontraktionsprozesses und 2. Spaltung der ATP durch das Actomyosin im Zustand  $M_p$ , gibt eine Grundlage für das Verständnis der Herkunft der Verkürzungswärme. Diese ist bekanntlich allein abhängig vom zurückgelegten Verkürzungsweg (*A. V. Hill*<sup>28</sup>, *Abott*<sup>1</sup>) und unabhängig von der Kontraktionsgeschwindigkeit und der Belastung. Ein ihr gleichwertiger Betrag scheint bei der Wiederverlängerung nicht auf, wozu mit *Hill* zu folgern ist, daß die Verkürzungswärme keine Reibungswärme sein kann. Die entsprechenden Untersuchungen über die zeitliche Einordnung dieser Wärme (*Fenn*<sup>18</sup>, *Hartree*<sup>26</sup>) zeigen, daß diese Wärme während der Kontraktion und sicher nicht während der Erschlaffung freigesetzt wird.

Man kann die Unterscheidung in „Aufrechterhaltungswärme“ und „Verkürzungswärme“ fallen lassen, wenn man, wie bisher geschehen, isometrische und isotonische Kontraktion als letztlich gleichartige Prozesse, die mit der Umwandlung von  $M_v$  in  $M_p$  und  $M_c$  verbunden sind, ansieht. Es leuchtet ein, daß bei innerer Verkürzung, wie sie bei der isometrischen Kontraktion anzunehmen ist, nur ein Teilbetrag des gesamten Myosin  $M$  von  $M_v$  zu  $M_c$  umgesetzt werden kann. Folglich muß, falls die zweite Annahme gültig ist, daß im Zustand  $M_v$  keine Energieproduktion stattfindet, die entwickelte Wärme kleiner sein, als wenn, wie im rein isotonischen Fall,  $M_v$  vollständig in  $M_c$  umgewandelt werden kann.

Das sog. Quick release-recovery-Phänomen (*Gasser* und *Hill*<sup>22</sup>) gibt diese Verhältnisse sehr gut wieder. Im isometrischen Zustand wird eine bestimmte Wärmemenge produziert unter Aufrechterhaltung einer entsprechenden Spannung. Läßt man den Muskel los, so daß er sich verkürzen kann, dann müßte entsprechend der Theorie — und hierin deckt sie sich exakt mit der Beobachtung — zunächst die Spannung absinken, da

\* Im Licht der ATP-Theorie wäre Myosin dann erst im Zustand  $M_p$  mit der von *Engelhardt* und *Ljubimova*<sup>15</sup> entdeckten ATPase identisch. Einen derartigen Schluß zieht *Sandow*<sup>54</sup> aus seinen Experimenten. Nach ihm wird mit dem Auftreten der *Rauhschen* Nase das Myosin aktiviert und erlangt ATPase-Eigenschaft.

abgesehen von der Entdehnung des bis dahin gespannten  $M_v$ -Anteiles dieser seinerseits, je nach Ausmaß der erlaubten Verkürzung, zunächst in den plastischen Zustand  $M_p$  übergeht. Erst von diesem aus können neuerlich Wärme und Spannung produziert werden. Das Release stellt also das Äquivalent der *Rauhschen* Nase dar. Immer aber hängt die entwickelte Wärme allein davon ab, wieviel  $M_v$  umgesetzt werden konnte, d. h. einzig und allein vom Verkürzungsweg.

Es ist also die bei der Verkürzung freigesetzte Gesamtenergie  $E$  proportional der gebildeten Menge  $M_c$ :

$$E = k [M_c]$$

$$\frac{E}{[M_c]} = k$$

$k$  ist demnach, wenn man  $E$  in Kalorien ausdrückt, die Bildungswärme pro Mol  $M_c$ . Da bei der Bildung von  $M_c$ , die mit dem Verkürzungsvorgang verknüpft ist, auch Arbeit geleistet wird, ist  $E$  als die Summe von Arbeit  $A$  und Wärme  $Q$  zu verstehen:

$$E = A + Q$$

woraus folgt, daß

$$\frac{A}{[M_c]} + \frac{Q}{[M_c]} = k$$

Setzt man  $A/[M_c] = p$  und  $Q/[M_c] = a$ , dann ist

$$k = a + p$$

und daher

$$E = (a + p) [M_c] \quad (7)$$

Da andererseits gemäß den Gleichungen (2) und (4)  $[M_c]$  ein bestimmter Verkürzungsweg  $x$  zugeordnet ist, kann man auch schreiben:

$$E = (a + p) x \quad (7 a)$$

womit die Beziehung zu der bekannten Gleichung von *Hill*<sup>28</sup> gegeben ist.

Beide Gleichungen sind jedoch nur formal richtig; denn in der Gleichung (7) ist der Ausdruck  $p [M_c]$ , in (7 a)  $a x$  sachlich nicht interpretierbar, wohl dagegen die Ausdrücke  $a [M_c]$  bzw.  $p x$ . Das Produkt  $a [M_c]$  ergibt  $Q$  mit der Dimension Kalorie, das Produkt  $p x$  die Arbeit  $A$ . In sachlich korrekter Form dürfte man daher nur formulieren:

$$E = a [M_c] + p x \quad (7 b)$$

wodurch eindeutig zum Ausdruck gebracht wird, daß  $a$  nicht, wie angenommen wird, die Dimension einer Kraft besitzt, sondern eine reduzierte Wärmemenge darstellt, die einer Kraft formal entspricht, während  $p$  tatsächlich eine Kraft ist.

Es ist leicht einzusehen, daß die Größen  $E$ ,  $A$  und  $Q$  zu den in der Thermodynamik gebräuchlichen Ausdrücken  $H$  (Bildungswärme),  $G$  (freie Energie) und  $S$  (Entropie) Beziehungen haben, und es lassen sich ohne weiteres entsprechende Formulierungen aufstellen. Dies führt aber, da der Muskel



keine Wärmekraftmaschine ist, nicht zu befriedigenden Lösungen, und somit sind Ansätze wie der von Pryor<sup>40</sup>, in denen an Stelle der Temperatur z. B. die jeweilige ATP-Konzentration eingesetzt wird, nur formal richtig.

Wie groß die beim Verkürzungsvorgang auftretende Gesamtenergie ist, hängt, wie erwähnt, davon ab, wieviel von der Gesamtkonzentration  $[M]$  in  $[M_c]$  übergehen kann, bzw. wieviel durch die Belastung im Zustand  $M_v$  fixiert bleibt. Es ist daher auch

$$E = k ([M] - [M_v])$$

Dieser Ausdruck gibt deutlich wieder, daß mit steigender Konzentration von  $M_v$  die umgesetzte Gesamtenergie kleiner wird, wie dies für die isometrische Kontraktion zutrifft. Änderungen der Gesamtenergie können daher nur mit Änderungen der  $M_c$ - bzw. der  $M_v$ -Konzentration einhergehen. Lag zunächst die Konzentration  $[M_{v0}]$  und später die Konzentration  $[M_v]$  vor, dann ist:

$$\begin{array}{r} E = k ([M] - [M_v]) \\ - E_o = k ([M] - [M_{v0}]) \\ \hline \Delta E = k ([M_{v0}] - [M_v]) \end{array}$$

Ist  $[M_{v0}] > [M_v]$ , so beobachtet man die bei der Kontraktion auftretende Energie, ist hingegen  $[M_{v0}] < [M_v]$ , so stellt  $\Delta E$  die Dehnungswärme dar.

Stellt man sich unter  $[M_{v0}]$  die maximale Konzentration in einer maximalen isometrischen Kontraktion vor, dann ergibt sich von selbst, daß die Konzentration  $[M_v]$  nur dadurch erreicht werden kann, daß die anfängliche Spannung  $P_o$  auf  $P$  verkleinert wird. Die Energieänderung ist demnach:

$$\Delta E = k ([M_{v0}] - [M_v]) = f (P_o - P)$$

$f$  ist eine Größe, welche das Verhältnis zwischen der Spannungs- und Energieänderung ausdrückt. Andererseits ist

$$[M_{v0}] - [M_v] = [M_c] - [M_{c0}] = \Delta [M_c]$$

so daß

$$\Delta E = k \Delta [M_c] = (a + p) \Delta [M_c] = (a + p) \Delta x$$

Daher ist:

$$(a + p) \Delta x = f (P_o - P)$$

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Verkürzungsarbeit  $\Delta x p$  an der der Spannung bedingenden Last  $P$  geleistet wird, daß also  $p = P$  gesetzt werden kann, womit sich schließlich ergibt:

$$(a + P) \Delta x = f (P_o - P) \quad (8)$$

Wenn man noch den zeitlichen Ablauf berücksichtigt, dann ist zu beachten, daß sich die Differenz  $P_o - P$  mit der Entlastung sofort einstellt, hingegen die Differenz  $[M_{v0}] - [M_v]$  nur potentiell vorhanden ist und ihre

zeitliche Einstellung durch die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes bestimmt wird. Geht man von

$$\Delta E = k ([M_{v0}] - [M_v])$$

aus, dann ist

$$\frac{dE}{dt} = k \frac{d([M_{v0}] - [M_v])}{dt}$$

Wählt man als Ausgangspunkt der Betrachtung dagegen

$$\Delta E = f (P_0 - P)$$

dann hat  $f$  in diesem Falle die Bedeutung von „Energieänderung pro Gramm Gewichtsabnahme“ und die Differenzierung lautet daher:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{df}{dt} (P_0 - P)$$

Da in Gleichung (8) die Belastungsänderung enthalten ist, ergibt sich bei der Differenzierung nach der Zeit:

$$(a + P) \frac{dx}{dt} = \frac{df}{dt} (P_0 - P) \quad (9)$$

Setzt man  $dx/dt = v$  und  $df/dt = b$ , dann erhält man die bekannte Gleichung von Hill

$$(a + P) v = b (P_0 - P)$$

Aus der gegebenen Ableitung wird auch ersichtlich, daß die Konstante  $b$ , so wie es immer gefunden wird, eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit aufweisen muß, da sie die Reaktionsgeschwindigkeit enthält, während  $a$  nicht temperaturabhängig ist, ebenso wenig wie  $a/P_0$ . Die stets ermittelte, auffallende Konstanz des letztgenannten Verhältnisses wird verständlich, wenn  $a$ , wie es hier geschehen ist, als reduzierte Wärme definiert wird.

Die in dieser Arbeit entwickelte Vorstellung über die Muskeltätigkeit führt, wie soeben dargestellt, aus den beiden ihr zugrundeliegenden Annahmen heraus schließlich zu der gleichen mathematischen Formulierung, wie sie durch A. V. Hill gegeben wurde. Daß es sich keineswegs um eine nur zufällige Übereinstimmung handelt, darf nach dem bisher Dargelegten als sicher angesehen werden.

#### Zusammenfassung

Es werden Untersuchungsergebnisse über die elektrische, chemische und mechanische Beeinflussung der Tätigkeit glatter Muskeln mitgeteilt. Die Versuchsergebnisse dienen als Grundlage einer Diskussion über die Beteiligung zwischenmolekularer Bindungen im kontraktile Protein bei der Muskeltätigkeit. Die Rolle dieser Bindungen, wobei auf Grund experimentell gesicherter Befunde an Myosinfilmen Wasserstoffbrücken angenommen werden, wird darin gesehen, daß diese Bindungen sowohl für die Fortleitung der Energie (Aktionsstrom) wie auch für die mechanischen Eigenschaften des Muskels von Bedeutung sind.

Folgender Ablauf der Geschehnisse bei der Muskeltätigkeit wird angenommen:



1. Membrandepolarisation und Fortleitung des dabei entstehenden Stromes durch das Wasserstoffbrückensystem.
2. Sprengung dieser Brücken und Umwandlung des bisher elastischen Muskelzustandes in einen kurzdauernden plastischen Zustand.
3. Übergang aus plastischem Stadium in den kontrahierten Zustand unter Energieproduktion.

4. Erschlaffung unter der Wirkung einer Last oder gespannter, im Zustand intermolekularer Vernetzung verbliebener Actomyosinanteile.

Anstelle der Annahme verschiedener Elemente (elastisches, kontraktiles) wird die von verschiedenen Zuständen des gleichen Systems (elastisch, plastisch, kontrahiert) gemacht.

Diese Vorstellung wird an Hand der Experimente und im Zusammenhang mit den verschiedenen Theorien über die Muskelkontraktion näher erörtert. Schließlich wird gezeigt, daß sich aus den dargelegten Annahmen eine Bewegungsgleichung für die Muskelkontraktion ableiten läßt, die mit der von A. V. Hill aufgestellten identisch ist.

#### Summary

The action of the smooth muscle is investigated. It is supposed that hydrogen-bonds play an important rôle as well in the propagation of the excitation as in the mechanical properties of the muscle. Probably there are not two separated elements, a contractile and an elastic one, but a single element, existing in different states. From this assumption an equation is derived which is identical with A. V. Hill's equation.

#### Résumé

L'action du muscle lisse est examinée. Il est supposé, que les ponts d'hydrogène sont importants aussi quant à la propagation de l'excitation que quant aux qualités mécaniques du muscle. Probablement il n'y a pas deux éléments séparés (contractile et élastique), mais un élément seulement, existant en états différents. De cette hypothèse une équation est dérivée, identique avec celle de A. V. Hill.

#### Schrifttum

- 1 Abott, B. C., *J. Physiol.* **112** (1951): 438 — 2 Astbury, W. T. u. S. Dickinson, *Nature* **135** (1935): 765 — 3 Banus, M. G. u. A. M. Zetlin, *J. Cellul. Comp. Physiol.* **12** (1938): 403 — 4 Beller, F. K. u. W. Krauss, *Gynaekologia* **140** (1955): 273 — 5 Bernstein, J., *Pflügers Arch.* **156** (1914): 299 — 6 Botts, J. u. M. F. Morales, *J. Cellul. Comp. Physiol.* **37** (1951): 27 — 7 Bozler, E. u. C. L. Cottrell, *J. Cellul. Comp. Physiol.* **10** (1937): 165 — 8 ders., *J. Physiol.* **69** (1930): 442 — 9 ders., *Amer. J. Physiol.* **167** (1951): 276 — 10 Buchthal, F. u. G. G. Knappeis, *Scand. Arch. Physiol.* **83** (1940): 281 — 11 Cavanaugh, D. J. u. J. Z. Hearon, *Arch. internat. Pharmacodyn.* **100** (1954): 68 — 12 Dörr, D. u. H. Portzehl, *Zschr. Naturforsch.* **9 b** (1954): 550 — 13 Ebbecke, U. u. H. Remberg, *Pflügers Arch.* **240** (1938): 137, 155 — 14 ders., ebda. **240** (1938): 458, 477 — 15 Engelhardt, W. A. u. M. Ljubimova, *Nature* **144** (1939): 668 — 16 Ernst, E., *Pflügers Arch.* **209** (1925): 613 — 17 Feneis, H., *Morph. Jb.* **76** (1935): 161 — 18 Fenn, W. O., *J. Physiol.* **58** (1923): 175, 373 — 19 ders., in R. Höber: *Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe*, Bern 1947, S. 509 — 20 Fischer, E., *Pflügers Arch.* **213** (1926): 352 — 21 Fleckenstein, A., *Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv*, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955 — 22 Gasser, H. S. u. A. V. Hill, *Proc. Roy. Soc. London, Biol. Sc.* **96** (1924): 398 — 23 Göpfert, H., *Pflügers Arch.* **241** (1939): 539 — 24 ders., u. H. Schaefer, *Naturwiss.* **34** (1947): 348 — 25 Greven, K., *Zschr. Biol.* **103** (1950): 139, 301, 321; **104** (1951): 63, 373 — 26 Hartree, W., *J. Physiol.* **60** (1925): 269 — 27 Herter, K., *Zschr. vergl. Physiol.* **13** (1931): 709 — 28 Hill, A. V., *Proc. Roy. Soc. London, Biol. Sc.* **126** (1938): 136; *Proc. physic. Soc. London* **51** (1939): 1 — 29 ders., *Proc. Roy. Soc. London, Biol. Sc.* **136** (1949): 167 — 30 ders., ebda. **136**

- (1949): 211, 220, 420; J. Physiol. **109** (1949): 8 P — 31 *ders.*, Nature **166** (1950): 415 — 32 *ders.*, ebda. **166** (1950): 646 — 33 *Josenhans, W.*, Zschr. Biol. **103** (1950): 61 — 34 *Klingenberg, H. G.*, ebda **108** (1956): 312 — 35 *ders.*, ebda. **108** (1956): 330 — 36 *Krakty, O. u. E. Schauenstein*, Zschr. Naturforsch. **5 b** (1950): 281; *dies.*, Physik der Hochpolymeren; hg. von H. Stuart, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955 S. 179 ff. — 37 *Kuhn, W. u. B. Hargitay*, Experientia (Basel) **7** (1951): 1 — 38 *Levin, A. u. J. Wyman*, Proc. Roy. Soc. London, Biol. Sc. **101** (1927): 218 — 39 *Meyer, K. H.*, Biochem. Zschr. **214** (1929): 253 — 40 *Mislawsky, N.*, Zschr. allg. Physiol. **6** (1907): 1 — 41 *Morales, M. F. u. L. P. Cecchini, J.* Cellul. Comp. Physiol. **37** (1951): 107 — 42 *v. Muralt, A.*, Pflügers Arch. **230** (1932): 299; Erg. Physiol. **37** (1935): 406 — 43 *Nagel, A.*, Zschr. Zellforsch. **22** (1935): 694 — 44 *Patzelt, V.*, Histologie, 2. Aufl., Wien 1946, S. 68 — 45 *Pfeiffer, H.*, Naturwiss. **30** (1942): 106 — 46 *Portzehl, H.*, zit. nach 64 — 47 *Portzehl, H.*, Zschr. Naturforsch. **7 b** (1952): 1 — 48 *Pryor, M. G. M.*, Progr. Biophysics **1** (1950): 216 — 49 *Ramsey, R. W. u. S. F. Street, J.* Cellul. Comp. Physiol. **15** (1940): 11 — 50 *Rauh, F.*, Zschr. Biol. **76** (1922): 25 — 51 *Reichel, H.*, Erg. Physiol. **47** (1952): 469; Pflügers Arch. **257** (1953): 202; Zschr. Biol. **105** (1953): 73, 162; *ders. u. F. Zimmer*, ebda. **108** (1956): 284, 294; *dies.*, u. *A. Bleichert*, ebda. **108** (1956): 188 — 52 *Rosenberg, H.*, Pflügers Arch. **241** (1930): 582 — 53 *Sandow, A. u. M. Brust*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **63** (1946): 462 — 54 *Sandow, A.*, Arch. phys. Med. **31** (1950): 367 — 55 *Schaefer, H. u. H. Göpfert*, Pflügers Arch. **238** (1937): 684 — 56 *Schaefer, H.*, Ber. ges. Physiol. **178** (1955): 62 — 57 *Schauenstein, E. u. J. O. Fixl*, Mhefte. Chem. **81** (1950): 1129; *ders. u. E. Treiber*, Makromolekulare Chem. **4** (1949): 91; *dies.*, J. Polymer. Sc. **5** (1950): 145 — 58 *Schauenstein, E.*, Melliands Textilberichte **33** (1952): 591; *ders.*, u. *H. Bayzer u. K. Kronegger*, Mhefte. Chem. **86** (1955): 637 — 59 *Schramm, G. u. H. H. Weber*, Kolloid-Zschr. **100** (1942): 242 — 60 *Szent-Györgyi, A.*, Chemistry of Muscular Contraction, New York 1947 — 61 *Und, G. u. M. Ulbrecht*, Zschr. Naturforsch. **7 b** (1952): 434 — 62 *Walter, W. G.*, Arch. néerl. physiol. **28** (1948): 655 — 63 *Weber, H. H.*, Erg. Physiol. **36** (1934): 137 — 64 *ders.*, u. *H. Portzehl*, ebda. **47** (1952): 369 — 65 *Wirtz, K.*, Zschr. Naturforsch. **2 b** (1947): 94 — 66 *Wöhlisch, E.*, Naturwiss. **28** (1940): 35



Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)

## Verhalten von Körpertemperatur und Schlafdauer bei verschiedener Raumtemperatur

Von Hj. Kolder

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 27. Oktober 1956

### Einleitung

Die Körpertemperatur zeigt im tageszeitlichen Ablauf ein gesetzmäßiges Verhalten mit einem Minimum zwischen 3 und 5 Uhr morgens. Dieser Rhythmus ist Ortszeit- und Milieu-abhängig und kann durch eine Umkehr der Lebensweise nicht unterdrückt werden (*Benedict und Snell, Isenschmid, Piéron, Völker, Kleitman und Doktorsky, Kleitman, Cooperman und Mullin, Müller, Aschoff*). Die Abnahme der Körpertemperatur in der Nacht hat das Minimum nicht gleichzeitig mit der größten Schlaftiefe (*Wöhlisch*).

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte nachgeprüft werden, ob der rhythmische Verlauf der Körpertemperatur auch in derselben Art erhalten bleibt, wenn durch Erhöhung der Raumtemperatur besondere Anforderungen an die Körpertemperaturregulation gestellt werden und ob nach Gewöhnung an die erhöhte Raumtemperatur normale Körpertemperaturschwankungen im Schlaf erhalten werden.

Beurteilt wurde die maximale und die „mittlere“ Körpertemperaturänderung (durchschnittliche Temperaturänderung/Zeiteinheit) mit fortlaufender Registrierung und Schlafen bei 22°, 30°, 37° C Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr vor Schlafbeginn in verschiedener Menge. Die Selbstversuche wurden ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 14 Wochen geführt.

### Methodik

Als Schlafraum diente der in einer früheren Arbeit (*Kolder*) beschriebene Raum: 30 m<sup>3</sup> Inhalt, die Wände mit Wellpappe verkleidet und mit weißem Papier tapeziert, elektrische Raumheizung ( $\pm 0,5^\circ \text{C}$ ) und vertikal aufgestellter Ventilator; Raumfeuchtigkeit:  $23 \pm 4\%$  vor bzw.  $29 \pm 5\%$  nach dem Versuch. Temperaturmessung mit einem 12 cm tief rektal eingeführten NTC-Widerstand (*Philips*; 1000  $\Omega$  bei 37° C) in Brückenschaltung und Anzeigegerät der Fa. Schenk, Wien; alle 2 min wurde ein Meßwert aufgezeichnet, die Meßgenauigkeit betrug  $\pm 0,05^\circ \text{C}$ .

**Versuchsablauf:** Übertags normale Beschäftigung (entsprechend Büroarbeit), um 19 Uhr die letzte Mahlzeit und Flüssigkeitszufuhr. Zwischen 22.30 und 23.30 Uhr Versuchsbeginn. Die Versuchsgruppen waren: Schlafen bei 22° C, 30° C und 37° C Raumtemperatur. Bei 37° C Raumtemperatur außerdem Zufuhr von 400, 800 und 1200 ml Flüssigkeit sowie 800 ml mit Zusatz von 40 g Glukose. Als Flüssigkeit wurde Leitungswasser von 37° C unmittelbar vor dem Niederlegen getrunken. Einschlafschwierigkeiten bestanden keine, möglicherweise wirkte das Ventilatorgeräusch schlaffördernd.

**Versuchsperson:** 28 Jahre, 167 cm, 60 kg. Bekleidung, bei 22° C: Pyjama, eine Woldecke; bei 30° C: Pyjama, ein Leintuch zum Zudecken; bei 37° C: unbekleidet und unbedeckt. Als Schlafstelle diente ein mit einer Zeltplane überzogenes Feldbett, darauf ein Leinenleintuch, keine Matratze, kein Polster. Die Versuche — einschließlich der Vorversuche — wurden in der Zeit vom 15. 4. 1955 bis zum 1. 8. 1955 durchgeführt. Während der Versuchszeit wurde keine Nacht außerhalb des Versuchsraumes geschlafen.

Die Versuchsergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Doz. Dr. W. Knödel (III. Math. Lehrkanzel an der Technischen Hochschule in Wien) statistisch ausgewertet\*. Folgende Fragestellungen wurden beurteilt: 1. Besteht ein signifikanter Unterschied in der Körpertemperaturänderung zwischen den einzelnen Gruppen? 2. Ist die Körpertemperaturabnahme im Schlaf abhängig von der Ausgangstemperatur bei Schlafbeginn? 3. Welcher Parameter: maximale Körpertemperaturänderung oder „mittlere“ Körpertemperaturänderung erfaßt den Unterschied zwischen den Gruppen schärfer? Nachdem sich eine Abhängigkeit der Körpertemperaturänderung von der Ausgangstemperatur ergeben hatte, wurde mit einer Konvarianzanalyse der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen verschärft.

### Ergebnisse

In der Abb. 1 sind typische Körpertemperaturkurven unter verschiedenen Versuchsbedingungen wiedergegeben. Der charakteristische initiale Körpertemperaturabfall beim Übergang in die horizontale Lage (*Kleitman* und *Doktorsky*) ist deutlich zu erkennen. In der Tabelle 1 sind die maximale bzw. „mittlere“ Körpertemperaturänderung unter verschiedenen Bedingungen mit Standardabweichung und deren Signifikanz nach der Nullhypothese einander gegenübergestellt. Die Abb. 2 gibt die Abhängigkeit der Körpertemperaturabnahme von der Ausgangstemperatur wieder, wie sie sich bei zusammenfassender Auswertung aller Temperaturmessungen ergeben hat. Der Regressionskoeffizient liegt mit einer Wahrscheinlichkeit

von 95 % zwischen 0,259 und 0,665

von 99 % zwischen 0,192 und 0,732

von 99,9 % zwischen 0,112 und 0,812.

---

\* Doz. Dr. W. Knödel sei auch an dieser Stelle für seine Bemühungen gedankt.



Dabei bedeutet z. B. ein Regressionskoeffizient von 0,4, daß bei Erhöhung der Ausgangstemperatur um ein Grad der mittlere Temperaturabfall um  $0,4^{\circ}$  zunimmt. In der Tabelle 2 sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nach Auswertung mit einer Kovarianzanalyse zusammen-

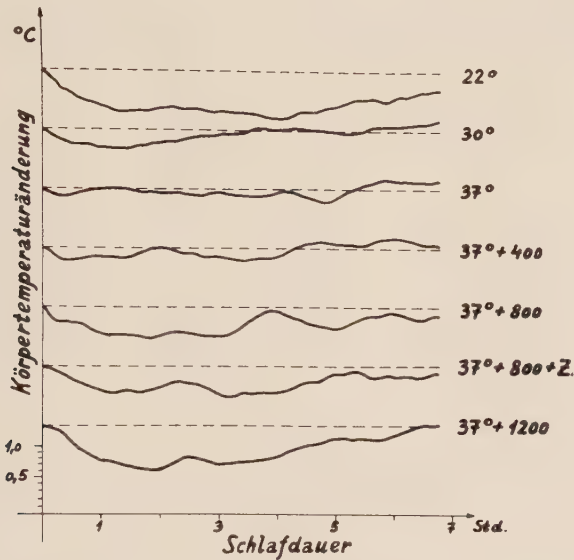


Abb. 1. Körpertemperatur im Schlaf bei  $22^{\circ}$ ,  $30^{\circ}$ ,  $37^{\circ}$  C Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr.

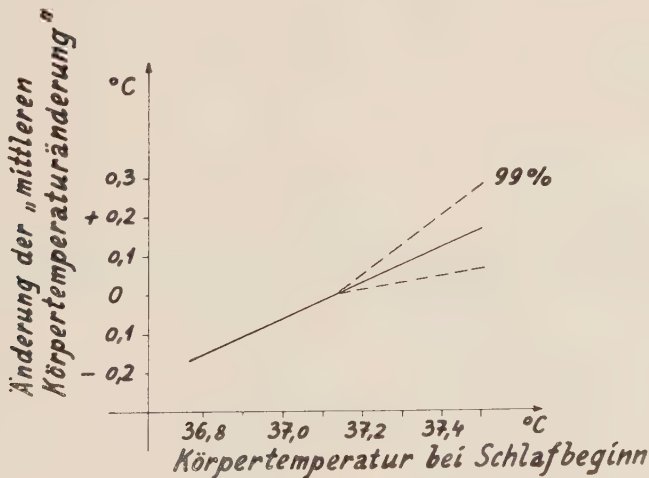


Abb. 2. Abhängigkeit der Körpertemperaturänderung von der Körpertemperatur bei Schlafbeginn.

gefaßt. Ein Unterschied zwischen der maximalen und „mittleren“ Körpertemperaturänderung läßt sich auf Grund dieses Kollektivs nicht sichern. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liefert die eine Meßgröße in 19 bis 67 % aller Fälle den größeren Unterschied.

In der Tabelle 3 ist die Schlafdauer und in Tabelle 4 die Signifikanz der Unterschiede in der Schlafdauer zwischen den einzelnen Gruppen angeführt.

Tabelle 1

**„Mittlere“ und maximale Körpertemperaturänderung im Schlaf bei verschiedener Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr**

Versuchsgruppen	Anzahl	mittl. Ausgangstemp.	mittl. Temp.-änderung	O-Hypothese Signifikanz	max. Temp.-änderung	O-Hypothese Signifikanz
22°	12	37,3	$-0,5 \pm 0,20$ *	>99,9	$-0,8 \pm 0,24$	>99,9
30°	16	37,1	$-0,3 \pm 0,30$	99—99,9	$-0,4 \pm 0,38$	>99,9
37°	10	36,9	$+0,1 \pm 0,19$	<95	$+0,2 \pm 0,38$	<95
37° + 400 **	9	37,1	$0,0 \pm 0,19$		$-0,2 \pm 0,15$	99—99,9
37° + 800	9	37,1	$-0,2 \pm 0,12$	99—99,9	$-0,5 \pm 0,10$	>99,9
37° + 800 + Z ***	12	37,2	$-0,2 \pm 0,16$	99—99,9	$-0,5 \pm 0,18$	>99,9
37° + 1200	12	37,2	$-0,3 \pm 0,16$	>99,9	$-0,8 \pm 0,22$	>99,9

Tabelle 2

**Signifikanz der Unterschiede in der „mittleren“ Körpertemperaturänderung während des Schlafes**

Versuchsgruppen	30°	37°	37° + 400	37° + 800	37° + 1200	37° + 800 + Z.
22°	>99	>99,9	>99,9	>99,8	>99,5	>99,9
30°		>99,9	>98	<50	<20	<80
37°			<90	>99,9	>99,9	>99,9
37° + 400				>98	>99,8	>99
37° + 800					<90	<50
37° + 1200						<90

Tabelle 3

**Schlafdauer (Mittelwert und Standardabweichung) unter verschiedenen Versuchsbedingungen: Änderung der Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr**

Versuchsgruppen	Schlafdauer Stdn.-Min.
22°	$7^{40} \pm 30$
30°	$7^{03} \pm 35$
37°	$7^{04} \pm 30$
37° + 400	$6^{46} \pm 30$
37° + 800	$7^{23} \pm 37$
37° + 800 + Z.	$7^{22} \pm 54$
37° + 1200	$7^{28} \pm 34$

\* Mittelwert und Standardabweichung

\*\* Flüssigkeitszufuhr in ml

\*\*\* 40 g Glukose



Tabelle 4

**Signifikanz der Unterschiede in der Schlafdauer bei verschiedenen Versuchsbedingungen**

Versuchsgruppen	30°	37°	37° + 400	37° + 800	37° + 1200	37° + 800 + Z.
22°	>99	>99	>99,9	<95	<95	<95
30°		<95	<95	<95	<95	<95
37°			<95	<95	<95	<95
37° + 400				>95	>95	<95
37° + 800					<95	<95
37° + 1200						<95

*Diskussion*

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ergibt sich die Schwierigkeit, daß die Resultate nur an einer Versuchsperson gewonnen wurden. Aus den Versuchen von *Kleitman*, *Cooperman* und *Mullin* ist bekannt, daß es gewisse individuelle Unterschiede im Verhalten der Körpertemperatur im Schlaf gibt. Andererseits steht dem als Vorteil gegenüber, daß die Versuche unter strenger Kontrolle, ohne jede Unterbrechung durchgeführt wurden und die Auswertung der relativ kleinen Versuchszahl dies durch eine entsprechend größere Streuung mitberücksichtigt.

Der Schlaf bei 37° C Raumtemperatur ist auch nach mehreren Tagen Gewöhnung unruhig und durch wiederholtes Aufwachen unterbrochen. Das Schlafen bei 37° C und mindestens 800 ml Flüssigkeitszufuhr ist ohne subjektive Störung möglich, es wurde weder eine Leistungsminderung bemerkt, noch wurde während der Tageszeit ein Nachschlaf oder ein Mittagschlaf benötigt. Mit einzelnen Ausnahmen wurden die Nächte durchgeschlafen.

Durch eine Erhöhung der Raumtemperatur läßt sich der Ortszeit- und Milieu-bedingte Rhythmus der Körpertemperaturänderung während des Schlafes unterbrechen, trotzdem ist es unter diesen Bedingungen möglich zu schlafen und durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr gelingt es auch, gleichartige Körpertemperaturänderungen wie bei normaler Raumtemperatur zu erreichen. Die Schlaftiefe wurde nicht gemessen.

Der zeitliche Verlauf der Körpertemperaturänderung kann bei 22° C Raumtemperatur und 37° C und 800 bzw. 1200 ml Flüssigkeit ein verschiedener sein. Da das Minimum der Körpertemperatur, wie es in der ersten Kurve bei 22° C wiedergegeben wird, nicht immer deutlich erkennbar ist, wurde auf eine zeitliche Auswertung, wann das Temperaturminimum erreicht wird, verzichtet.

Physiologisch gesehen erscheint die Angabe der „mittleren“ Körpertemperaturänderung in diesen Versuchen sinnvoller, weil damit eine Aussage über den gesamten Wärmehaushalt während des Schlafes gemacht wird und nicht willkürlich ein Punkt (das Minimum) herausgegriffen wird. Wärme kann bei 37° C Raumtemperatur nur mehr durch Verdunstung von Schweiß abgegeben werden.

Die Abhängigkeit der Temperaturänderung im Schlaf von der Ausgangstemperatur gilt für alle Versuchsgruppen, d. h. auch für die Versuche bei 22° C Raumtemperatur. Im Durchschnitt ergibt sich, daß bei z. B. um 1° C erhöhter Ausgangstemperatur die Abnahme der Körpertemperatur im Schlaf um 0,46° C größer sein wird. Dies bedeutet, daß die Körpertemperatur im Schlaf offensichtlich nur bis zu einem bestimmten Temperaturniveau absinkt, dieses Niveau aber auch bei vorhergehender Temperaturerhöhung erreicht wird.

Die Schlafdauer ist bei höherer Raumtemperatur und ohne für die Normalisierung der Körpertemperatur ausreichende Flüssigkeitszufuhr kürzer als bei niedriger Raumtemperatur bzw. hoher Raumtemperatur mit Flüssigkeitszufuhr, der Unterschied ist gesichert. D. h., wenn die Körpertemperatur nicht ihrem Rhythmus entsprechend absinken kann und damit die Körpertemperatur höher bleibt als dem Normalzustand entspricht, wird die Schlafdauer kürzer. Trotzdem wurde während dieser Versuchszeit auch durch den kürzeren Schlaf eine ausreichende Erholung erreicht. Die Zugabe von 40 g Glukose zur Trinkflüssigkeit hat keinen Einfluß auf das Verhalten der Körpertemperatur und die Schlafdauer. In einer früheren Arbeit (Kolder) konnte eine Wirkung der Zuckerbeigabe auf die extrarenale Wasserabgabe bei Arbeit in erhöhter Raumtemperatur vermutet werden.

#### *Zusammenfassung*

In einem über 14 Wochen gehenden Selbstversuch wurden die Körpertemperaturschwankungen während des Schlafes registriert. Die Körpertemperaturänderung im Schlaf ist abhängig von der Ausgangstemperatur, so daß der mittlere Abfall der Körpertemperatur (mittlere Temperaturänderung/Zeiteinheit) bei um 1° C erhöhter Ausgangstemperatur um 0,46° C größer wird. Bei 37° C Raumtemperatur fehlt die nächtliche Temperaturabnahme; durch Flüssigkeitszufuhr kann die Körpertemperaturabnahme im Schlaf wiederhergestellt werden. Bei 37° C Raumtemperatur ohne Flüssigkeitszufuhr ist die Schlafdauer verkürzt.

#### *Summary*

In a fourteen week experiment in which the experimenter was the test person, the temperature variations during sleep were recorded. The temperature change during sleep depends upon the initial body temperature, so that the mean decrease of body temperature (mean change of temperature per unit time) rises 0,46° C when the initial temperature is raised one degree. At an environmental temperature of 37° C the usual nocturnal decrease in the body temperature is lacking. This fall in body temperature during sleep can be reestablished by previous fluid consumption. At an environmental temperature of 37° C the duration of sleep is shortened without previous fluid intake.

#### *Résumé*

Au cours d'une expérience faite par l'auteur sur lui-même durant 14 semaines les variations de température du corps pendant le sommeil ont été enregistrées. Les variations de la température du corps pendant le sommeil dépendent de la température initiale. Donc, dans le cas où la température initiale du corps aura augmenté d'un degré Celsius l'abaissement moyen (moyenne de variation de température par unité de temps) progressera de 0,46° C. A une température ambiante de 37° C il ne se produit pas de diminution de température durant



le sommeil. Cependant par l'absorption de liquide la diminution de température du corps pendant le sommeil peut être rétablie. A une température ambiante de 37° C et sans absorption de liquide la durée du sommeil est écourtée.

#### Schrifttum

Aschoff, J., Pflügers Arch. **249** (1947): 125 — Benedict, F. G. u. J. F. Snell, Pflügers Arch. **90** (1902): 33 — Isenschmid, R., Handbuch norm. u. path. Physiol. 17/III (1926): 3 — Kleitman, N. and A. Doktorsky, Amer. J. Physiol. **104** (1933): 340 — Kleitman, N., N. R. Cooperman and F. J. Mullin, Amer. J. Physiol. **105** (1933): 574 — Kolder, Hj., Wien. Zschr. inn. Med. **36** (1955): 311 — Müller, L. R., mit Beiträgen von E. Wöhlisch, Über den Schlaf, 2. Aufl. Berlin und München 1948 — Piéron, H., Le problème physiologique du sommeil, Paris 1913 — Völker, H., Pflügers Arch. **215** (1927): 43 — Wöhlisch, E., Zschr. Biol. **106** (1954): 330

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

## **Extrarenale und renale Wasserabgabe im Schlaf bei 37° C Raumtemperatur und Flüssigkeitszufuhr**

*Von Hj. Kolder*

Mit 1 Abbildung

Eingegangen am 27. Oktober 1956

### *Einleitung*

In der vorhergehenden Arbeit (Kolder) konnte der Einfluß einer Erhöhung der Raumtemperatur auf die Körpertemperaturänderung im Schlaf und die Schlafdauer gezeigt werden. Wenn auch nicht ein vollkommen identischer Körpertemperaturverlauf beim Schlafen in erhöhter Raumtemperatur mit dem bei normaler Raumtemperatur zu erreichen ist, so besteht doch eine deutliche Tendenz zur Normalisierung der Körpertemperaturrhythmik im Schlaf durch Flüssigkeitszufuhr vor dem Schlafen in erhöhter Raumtemperatur.

In der vorliegenden Untersuchung soll darüber berichtet werden, ob es gelingt, mittels Flüssigkeitszufuhr den Körpergewichtsverlust durch Perspiration bei Aufenthalt in 37° C Raumtemperatur — wo Wärme nur mehr durch Verdunstung von Schweiß abgegeben werden kann — zu verhindern und weiteres, ob es unter diesen Bedingungen zu einer vermehrten Wasserabgabe durch die Haut kommt.

### *Methodik*

Methode und Versuchsperson sind in der oben zitierten Arbeit beschrieben. Die Versuchsbedingungen waren: Schlafen bei 37° C Raumtemperatur und Zufuhr von 400, 800 und 1200 ml Flüssigkeit, sowie 800 ml mit Zusatz von 40 g Glukose. Das Körpergewicht wurde mit einer Personen-Dezimal-Waage bestimmt. 3 Stunden vor Beginn des Versuches wurde keine Flüssigkeit mehr aufgenommen. Die für die jeweiligen Versuche notwendige Flüssigkeitsmenge wurde unmittelbar nach dem Niederlegen getrunken. Die extrarenale Wasserabgabe wurde aus Körpergewichtsabnahme + zugeführter Flüssigkeit — Harnmenge errechnet. Der Puls wurde nach 2 min Liegen bei Raumtemperatur vor Versuchsbeginn und sofort nach dem Erwachen gezählt.



Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse aufgedgliedert in extrarenale, renale Wasserabgabe, Körpergewichtsabnahme und Pulsfrequenz zusammengefaßt. Tabelle 2 gibt die Signifikanz der Unterschiede in der extrarenalen Wasserabgabe unter verschiedenen Versuchsbedingungen, Tabelle 3 die Signifikanz der Unterschiede in der renalen Wasserabgabe und Tabelle 4 die Signifikanz der Unterschiede in der Körpergewichtsabnahme wieder. In der Abb. 1 sind die extrarenale und renale Wasserabgabe in Abhängigkeit von der zugeführten Flüssigkeitsmenge aufgetragen.

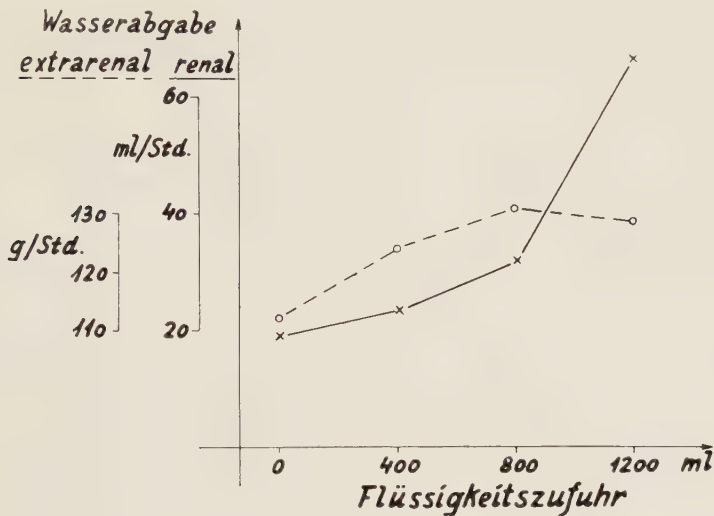


Abb. 1. Extrarenale und renale Wasserabgabe im Schlaf bei 37° C Raumtemperatur in Abhängigkeit von der Flüssigkeitszufuhr.

Tabelle 1

Extrarenale und renale Wasserabgabe, Körpergewichtsabnahme und Puls bei Schlafen unter verschiedenen Bedingungen

Versuchsgruppen	Anzahl	Wasserabgabe		Körpergewichtsabnahme g/Stde	Puls	
		extrarenal g/Stde	renal ml/Stde		vorher	nachher
37°	10	111 ± 17,7 *	19,3 ± 6,2	133 ± 20	63 ± 2,1	79 ± 3,0
37° + 400	9	124 ± 19,8	23,4 ± 6,6	92 ± 23	68 ± 3,8	78 ± 4,4
37° + 800	9	129 ± 8,3	34,0 ± 15,2	59 ± 24	64 ± 3,0	77 ± 4,1
37° + 800 + Z.	12	132 ± 15,5	29,4 ± 10,7	58 ± 14	65 ± 6,0	76 ± 3,1
37° + 1200	12	129 ± 20,8	67,4 ± 18,5	41 ± 22	65 ± 3,8	78 ± 5,1

\* Mittelwerte und Standardabweichung

Tabelle 2

**Signifikanz der Unterschiede in der Körpergewichtsabnahme im Schlaf bei verschiedenen Versuchsbedingungen**

Versuchsgruppen	$37^{\circ} + 400$	$37^{\circ} + 800$	$37^{\circ} + 1200$	$37^{\circ} + 800 + Z.$
$37^{\circ}$	<95	95—99	95—99	99—99,9
$37^{\circ} + 400$		<95	<95	<95
$37^{\circ} + 800$			<95	<95
$37^{\circ} + 1200$				<95

Tabelle 3

**Signifikanz der Unterschiede in der renalen Wasserabgabe im Schlaf bei verschiedenen Versuchsbedingungen**

Versuchsgruppen	$37^{\circ} + 400$	$37^{\circ} + 800$	$37^{\circ} + 1200$	$37^{\circ} + 800 + Z.$
$37^{\circ}$	<95	>95	>99,9	>95
$37^{\circ} + 400$		<95	>99,9	<95
$37^{\circ} + 800$			>99,9	<95
$37^{\circ} + 1200$				>99,9

Tabelle 4

**Signifikanz der Unterschiede in der Körpergewichtsabnahme im Schlaf bei verschiedenen Versuchsbedingungen**

Versuchsgruppen	$37^{\circ} + 400$	$37^{\circ} + 800$	$37^{\circ} + 1200$	$37^{\circ} + 800 + Z.$
$37^{\circ}$	>99,9	>99,9	>99,9	>99,9
$37^{\circ} + 400$		>99	>99,9	>99,9
$37^{\circ} + 800$			<95	<95
$37^{\circ} + 1200$				>95

*Diskussion*

Ebenso wie in der vorhergehenden Arbeit muß auch hier darauf hingewiesen werden, daß die Ergebnisse nur an einer Versuchsperson gewonnen wurden und daher eine Verallgemeinerung nur bedingt zulässig ist.

Die renale Wasserabgabe wird bei Aufenthalt in erhöhter Raumtemperatur erst bei relativ großer Flüssigkeitszufuhr in signifikantem Ausmaß vermehrt, trotzdem kann auch bei großer Flüssigkeitszufuhr der Körpergewichtsverlust bei Schlafen in erhöhter Raumtemperatur nicht kompensiert werden, nur ein gewisser Teil des zugeführten Wassers steht für die Regulation der Körpertemperatur zur Verfügung. Die Auswirkung einer noch größeren Flüssigkeitszufuhr wurde nicht untersucht, mehr als 1200 ml Flüssigkeit unmittelbar vor Versuchsbeginn konnten nicht getrunken werden.

Die extrarenale Wasserabgabe nimmt schon bei einer geringeren Flüssigkeitszufuhr als die renale Wasserabgabe zu. Von Wyndham und Mitarb. wurde bei Hitzearbeitern ebenfalls eine entsprechende Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe beschrieben. Doch steigt die extrarenale Wasserabgabe bei größerer Wasserzufuhr nicht über einen bestimmten Wert an, während die renale Wasserabgabe sprunghaft zunimmt, wenn die Flüssigkeitszufuhr größer als 800 ml wird.

Die Hemmung der Diurese im Schlaf bei erhöhter Raumtemperatur kann nicht den Wasserverlust durch Haut und Atmung kompensieren, auch nicht bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr. D. h. die durch eine plötzliche Flüssigkeitszufuhr bedingte Hydraemie wird auch bei großem Bedarf an Wasser für die Thermoregulation rascher durch Ausscheidung über die Nieren beseitigt als ein Übergang in das Gewebswasser-Kompartiment erfolgen kann.

Die Abhängigkeit der Körpergewichtsabnahme und Hautwasserabgabe von Körpertemperatur, Hauttemperatur, Lufttemperatur und Wasserdampfdruck wurde von Thauer und Mitarb. für den Temperaturbereich bis 35° C in mehreren Veröffentlichungen eingehend bearbeitet. Für die Diskussion dieses Problems kann die vorliegende Mitteilung nichts beitragen, da alle Versuche bei der gleichen Raumtemperatur von 37° C und ohne Variation der Luftfeuchtigkeit durchgeführt wurden.

Der Zusatz von 40 g Glukose zur Trinkflüssigkeit hat keinen gesicherten Einfluß auf die extrarenale Wasserabgabe, wie er bei Arbeit von Kolder in einer früheren Mitteilung vermutet wurde.

Die Pulsfrequenz steigt in allen Versuchsgruppen während des Schlafes bei 37° C Raumtemperatur an, zwischen den einzelnen Gruppen ist kein Unterschied.

#### *Zusammenfassung*

An einer Versuchsperson wurde die Auswirkung verschieden großer Flüssigkeitszufuhr auf die extrarenale und renale Wasserausscheidung während des Schlafes bei einer Raumtemperatur von 37° C untersucht. Die extrarenale Wasserabgabe steigt signifikant bei geringerer Flüssigkeitszufuhr als die renale, erreicht aber bald ein Niveau, über das auch bei großer Flüssigkeitszufuhr kein weiterer Anstieg mehr erfolgt. Die renale Wasserausscheidung steigt bei geringer Flüssigkeitszufuhr nur wenig, über 800 ml Flüssigkeitszufuhr kommt es zur Diurese. Eine Kompensierung des zur Thermoregulation notwendigen Wasserverlustes durch einmalige große Flüssigkeitszufuhr vor Schlafbeginn ist damit nicht möglich.

#### *Summary*

An experiment was run with one test person to check the effects of consumption of varying quantities of water on renal and extrarenal excretion during sleep. With the environmental temperature held at 37° C, the extrarenal output rises significantly with consumption of smaller quantities of water but soon reaches a maximum; whereas the renal excretion rises only very little at the same levels of intake. Consumption of quantities over 800 cc, however, leads to diuresis. These results demonstrate that it is not possible to compensate for thermoregulatory fluid loss during sleep at excessive environmental temperatures by previous intake of a single large quantity of water.



*Résumé*

On a expérimenté sur un sujet l'effet produit par l'absorption de différents volumes de liquide sur l'élimination liquide extrarénale et rénale. Cette expérience a eu lieu pendant le sommeil du sujet à une température ambiante de 37° C. Pour une absorption peu importante de liquide l'élimination rénale, mais atteint rapidement un niveau qui ne sera pas dépassé avec des absorptions de quantités plus importantes. Après absorption d'une petite quantité de liquide l'augmentation de l'élimination rénale est peu importante. La diurèse commence avec une absorption d'un volume liquide supérieur à 800 ml. Donc il ne sera pas possible de compenser par l'absorption en une fois et avant le sommeil d'un important volume d'eau la perte de liquide résultant de la thermorégulation.

**Schrifttum**

*Kolder, Hj.*, Zschr. Biol. **109** (1957): 185 — *ders.*, Wien. Zschr. inn. Med. **36** (1955): 311 — *Wyndham, C. H.*, W. V. D. M. *Bouwer, M. G. Devine* and *H. E. Paterson*, J. Appl. Physiol. **5** (1952): 285 — *Zöllner, G.*, *R. Thauer* u. *W. Kaufmann*, Pflügers Arch. **260** (1955): 261

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.*

*(Direktor: Professor Dr. med. S. Janssen)*

## **Der O<sub>2</sub>-Verbrauch von Nierengewebe verschiedener Zonen**

*Von Günter Grupp und Klaus Hierholzer*

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 21. November 1956

Untersuchungen über die Temperaturverteilung in der Niere ergaben bei bestehender Durchblutung ein charakteristisches Profil. In der Nierenrinde sind die Temperaturen am höchsten; sie fallen gegen die Rinden-Mark-Zone im Bereich der großen Gefäße ab und steigen im Mark wieder etwas an (*Ochwadt und Schmier*, 1954; *Janssen und Grupp*, 1956). In der Niere, deren Durchblutung kurzfristig unterbrochen ist, steigt die Temperatur der Rinde doppelt so hoch an wie die des Markes (*Janssen und Grupp* 1956). Deshalb ist der Schluß berechtigt, daß in der Niere eine unterschiedliche Wärmeproduktion einzelner Schichten vorhanden ist.

In der vorliegenden Arbeit war zu klären, ob auch der O<sub>2</sub>-Verbrauch isolierter Gewebe verschiedener Nierenzonen eine ähnliche Verteilung zeigt.

Die bisherigen Untersuchungen über den O<sub>2</sub>-Verbrauch von Nierengewebe befassen sich hauptsächlich mit der Atmungsgröße von Nierenschnitten über die gesamte Niere (*Barcroft und Straub* 1910-11; *Anselmino* 1929; *Cutting und McCane* 1947; *Clark jr. und Mitarb.* 1954; *Robinson* 1954 und *Hines und McCane* 1954). Ferner wurden Gewebshomogenate (*Reid* 1953) oder nur Schnitte aus der Nierenrinde untersucht (*Krebs* 1950; *Alsley und Kiese* 1951; *Russel und Westfall* 1954). Über die Verteilung der Atmungsgröße findet sich bei *Anselmino* (1929) ein Hinweis: er erklärte die Streuung seiner Ergebnisse mit der unterschiedlichen O<sub>2</sub>-Aufnahme von Rinden- und Markpartien, wobei die Rinde einen geringeren O<sub>2</sub>-Verbrauch zeige als das Mark.

Die unterschiedliche Leistung der einzelnen Nierenzonen ist auch mit anderen Methoden festgestellt worden. *Hirokawa* (1908), *Wirz* (1951) und *Ullrich und Jarausch* (1954) haben eine charakteristische Verteilung des osmotischen Druckes im Nierengewebe gefunden. *Grünwald* (1929), *Glimstedt* (1942) und *Ljungberg* (1954) untersuchten die Chloridverteilung, *Weil und Jennings* (1941) die Enzymaktivität und -verteilung in der Niere.

Unsere früheren Messungen der Temperaturverteilung wurden an der Hundeniere gemacht. Für die jetzigen Untersuchungen wählten wir Kanin-

chen- und Meerschweinchen-Nieren, um mehr Material zur Sicherung der Ergebnisse zur Verfügung zu haben. Am Hund wurden nur einige orientierende Messungen vorgenommen.

### Methodik

Wir benutzten Reaktionsgefäße nach Warburg mit einem Fassungsvermögen von 13—15 ml. Im Hauptraum befanden sich 2 ml Ringerlösung (Zusammensetzung auf 1000 ml Lösung bezogen: 0,1 g  $MgCl_2$ ; 0,18 g  $CaCl_2$ ; 9,2 g  $NaCl$ ; 0,42 g  $KCl$ ; 0,15 g  $NaHCO_3$ ; 1,0 g Glukose). Im Einsatz waren 0,3 ml 2 n  $KOH$ . Nach Füllung des Gasraums mit  $O_2$  wurde bei offenem Schliff 15 Min. geschüttelt, um die Gewebsschnitte den neuen Umgebungsbedingungen anzugleichen.

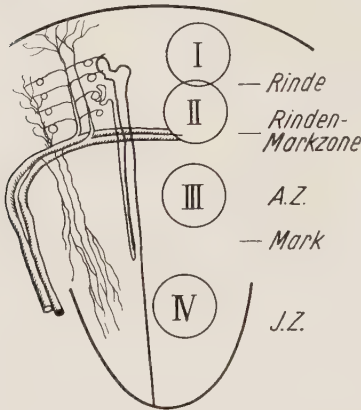


Abb. 1

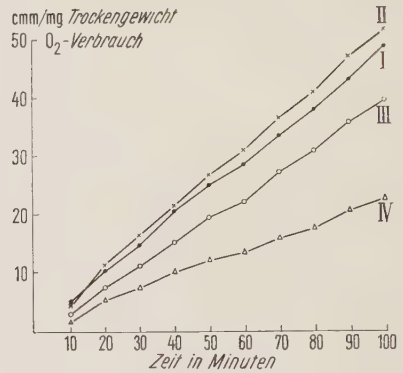


Abb. 2

Abb. 1. Schema eines Sagittal-Schnitts der Niere. Röm. Zahlen: Bezeichnung der Zonen, aus denen die Gewebsschnitte entnommen wurden.

Abb. 2. Durchschnittlicher  $O_2$ -Verbrauch über 100 Minuten in verschiedenen Zonen der Meerschweinchenniere. Röm. Zahlen: s. Abb. 1.

Danach wurden die Gefäße geschlossen und im Abstand von 10 Min. abgelesen. Die gesamte Versuchszeit überschritt nie 135 Minuten. Badtemperatur war  $38^\circ$ . Die Gewebsschnitte wurden freihändig mit dem Rasiermesser hergestellt und ihre Dicke im durchfallenden Licht geprüft. Die flächenhafte Größe der Schnitte konnte mit einem runden Stanzgerät (Durchmesser 1,5 mm) gleich gehalten werden. Dies war bei unserer Fragestellung von Bedeutung, weil die Schnitte immer aus definierten Nierenzonen stammen sollten, und die Nierenrinde bei Meerschweinchen z. B. nur ca. 3 mm dick ist. Der Nierenquerschnitt wurde in 4 Zonen eingeteilt: Rindenzone, Gegend der juxtamedullären Glomeruli, obere Markzone und tiefes Mark innerhalb der Papillen. Die Orte der Entnahme sind in Abb. 1 skizziert und mit den Zahlen I—IV gekennzeichnet. Wir bemühten uns, die Reaktionsgefäße immer mit Schnitten ähnlichen Trockengewichts zu beschicken. Da die Gewebe der verschiedenen Nierenzonen im Trockengewicht verschieden sind (Ljungberg, 1948), nahmen wir 4 Schnitte aus Zone I und II, 5 aus III und 6 aus IV. Damit befand sich ca. 1—2 mg trockenes Gewebe in allen Reaktionsgefäßen.

### Ergebnisse.

a) Der  $O_2$ -Verbrauch von Nierengewebe des Meerschweinchens:

In einer ersten Untersuchungsgruppe wurden an 16 Meerschweinchen in je 43—49 Einzelmessungen der  $O_2$ -Verbrauch von Gewebe aus den in Abb. 1 bezeichneten 4 Zonen bestimmt. Der durchschnittliche Verlauf einer solchen Messung über 100 Minuten ist in Abb. 2 dargestellt.



In allen 4 Zonen steigt der O<sub>2</sub>-Verbrauch in den ersten 50 Minuten um 5—7% steiler als später. Der Anstieg ist in der Nierenrinde (Zone I und II) besonders ausgeprägt. Zone II übersteigt dabei etwas die Zone I. Dieser Befund konnte auch bei den anderen Tierspezies erhoben werden. In Zone III ist die Atmung deutlich kleiner als in den vorigen Zonen. Das Minimum wird im tiefen Mark (Zone IV) gefunden. Die Atmung beträgt dort nur etwa 45 % der Atmung von Zone I.

In Tabelle 1 ist der durchschnittliche QO<sub>2</sub> (O<sub>2</sub>-Verbrauch in cml O<sub>2</sub> pro mg Trockengewicht in der Stunde) aller Abschnitte wiedergegeben, wobei in einer besonderen Spalte die im Einzelversuch gefundenen maximalen und minimalen QO<sub>2</sub> angegeben sind. Zur Prüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurden später unter genau gleichen Bedingungen in 10 weiteren Meerschweinchennieren je 28—33 Bestimmungen durchgeführt, die in Gruppe 2 zusammengefaßt sind.

Tabelle 1

Zone	Anzahl der		QO <sub>2</sub>		mittlerer QO <sub>2</sub>	Streuung
	Nieren	Versuche	max.	min.		
Gruppe 1						
I	16	46	—33,4	—19,0	—26,3	±3,42
II	16	49	—33,9	—21,4	—28,1	±3,58
III	16	43	—26,6	—14,9	—20,8	±3,16
IV	16	48	—18,8	— 7,1	—11,7	±2,62
Gruppe 2						
I	10	31	—31,6	—24,6	—28,1	±1,89
II	10	33	—35,3	—27,3	—30,6	±2,27
III	10	31	—34,8	—13,6	—22,1	±4,82
IV	10	28	—18,4	— 9,5	—13,6	±2,37

Die Ergebnisse der Gruppe 2 liegen alle um 6 % höher als die der Gruppe 1. Untereinander ist die Verteilung der Werte in beiden Gruppen gleich. Wenn man den O<sub>2</sub>-Verbrauch in Zone II mit 100 % ansetzt, so ist er in Zone I 92—94 %, in Zone III 72—74 % und in Zone IV 42—45 %. In beiden Gruppen ist die Atmung in der Rinden-Mark-Zone also am höchsten. Bei der Prüfung der Ergebnisse mit der Verteilung nach *Student* ist die höhere Atmung der Zone II gegen die Zone I statistisch nicht zu sichern ( $P = 0,2$ ). Die Unterschiede aller anderen Zonen untereinander sind signifikant ( $P < 0,001$ ).

#### b) O<sub>2</sub>-Verbrauch in der Kaninchen-Niere:

Unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Versuche an Meerschweinchennieren vorlagen, wurden an 12 Kaninchennieren je 28—30 Messungen des O<sub>2</sub>-Verbrauchs in den vier verschiedenen Zonen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Zone	Anzahl der		QO <sub>2</sub>		mittlerer QO <sub>2</sub>	Streuung
	Nieren	Versuche	max.	min.		
I	12	29	—31,3	—25,8	—28,0	±1,61
II	12	28	—35,8	—26,0	—29,4	±2,66
III	12	30	—25,9	—14,2	—20,2	±2,65
IV	12	29	— 7,7	—13,0	— 9,9	±1,25

Auch bei Kaninchennieren kann die gleiche charakteristische Verteilung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs in den verschiedenen Nierenzonen festgestellt werden. In Zone II liegen die Werte am höchsten. Sie sind durchschnittlich 5 % höher als in Zone I. Der Unterschied ist nicht gesichert ( $P < 0,5$ ). Bezogen auf Zone II ist der QO<sub>2</sub> in Zone III 69 % und in Zone IV 34 %. Die Differenzen sind signifikant ( $P < 0,001$ ).

c) O<sub>2</sub>-Atmung in Hundenieren:

Zur Orientierung über die Größenordnung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs von Geweben der Hundeniere wurden an 3 Nieren je 6 Bestimmungen vorgenommen. Die mittleren QO<sub>2</sub> sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

**QO<sub>2</sub> von Geweben der Hundeniere**

I äußere Rinde	II Rinden- Mark-Zone	III oberes Mark	IV tiefes Mark
—22,0	—23,2	—16,0	—7,8

Der O<sub>2</sub> Verbrauch in der Hundeniere ist insgesamt 20 % niedriger als bei Meerschweinchen- und Kaninchen-Nieren. Die Verteilung der Atmungsgröße in den verschiedenen Nierenzonen ist jedoch identisch. Der prozentuale Unterschied der verschiedenen Aktivitäten ist nämlich wie bei Kaninchennieren (Zone II = 100 %, Zone I = 94 %, Zone III = 68 %, Zone IV = 33 %). Wegen der geringen Anzahl der Versuche haben wir keine statistische Prüfung unternommen.

*Diskussion.*

Der O<sub>2</sub>-Verbrauch von Nierengewebe in der Warburg-Apparatur ist in den von uns untersuchten 4 Zonen sehr unterschiedlich. Die Zoneneinteilung wählten wir, um typische Bereiche mit verschiedenem anatomischen Aufbau und physiologischer Funktion zu erfassen. Diese Einteilung scheint nach den Untersuchungen von *Glimstedt* (1942) und seinen Ergebnissen über die Chloridverteilung gerechtfertigt. Tatsächlich drückt sich auch in den von uns gewählten Schnittebenen der erwähnte Unterschied in der Sauerstoffatmung aus. Das Gewebe in der Nierenrinde hat den höchsten O<sub>2</sub>-Verbrauch, wobei der QO<sub>2</sub> in der äußersten Rinde (Zone I) um etwa 5 % geringer ist als der in der Gegend der juxtamedullären Glomeruli

(Zone II). Dieser Befund läßt sich statistisch nicht sichern, er war aber in allen Versuchen nachweisbar. Im oberen Markbereich ist der  $QO_2$  um ca. 25 %, im tiefen Mark um 55—65 % niedriger als in der Rinde. Damit ist auch durch die Verteilung der Atemgröße über den Nierenquerschnitt erwiesen, daß in der Nierenrinde der Ort des höchsten Umsatzes liegt. Die Auffassung von *Anselmino*, daß im Mark ein höherer  $QO_2$  als in der Rinde zu finden sei, läßt sich also nicht bestätigen.

Bezieht man die Durchschnittswerte des  $QO_2$  auf den der Rinden-Mark-Grenze (Zone II=100 %), so findet sich bei Meerschweinchen für Zone I ein Wert von 92—93 %, für Zone III 72—74 % und für Zone IV 42—45 %. Die entsprechenden Werte bei Kaninchen- und Hundenieren sind: Zone I 95 %, Zone II 100 %, Zone III 69 % und Zone IV 34 %. Die Unterschiede in der prozentualen Verteilung der  $QO_2$  bei Meerschweinchen einerseits und bei Kaninchen und Hunden andererseits führen wir auf die leichtere Trennbarkeit der einzelnen Gewebезonen bei den Nieren größerer Tiere zurück, während sich gleich große Schnitte bei kleineren Nieren häufig überschneiden.

Der Vergleich des  $QO_2$  der vier Zonen verschiedener Tierspezies ergibt, daß Kaninchen und Meerschweinchen etwa einen gleich hohen  $QO_2$  haben, während die entsprechenden Meßwerte an Hundenieren um ca. 22 % niedriger liegen. Dieser Unterschied, der auch von *Krebs* beschrieben wurde, ist möglicherweise ein Hinweis dafür, daß die Gewebe kleinerer Tiere einen relativ höheren  $QO_2$  haben als größere.

Die absolute Größe unserer  $QO_2$ -Werte ist um 10—15 % geringer als die bei *Krebs*. Dieser Unterschied ist wegen der Verschiedenheit der verwandten Nährlösungen zu erwarten. Nach *Krebs* ist ein optimaler  $QO_2$  in vitro nur bei Verwendung einer mit Phosphat gepufferten, Ca-freien Salzlösung oder mit Serum zu erzielen.

Um die Konstanz unserer Ergebnisse zu prüfen, haben wir nach Abschluß der Untersuchungen eine zweite Gruppe von Meerschweinchen nieren untersucht. Die Werte liegen um 5 % niedriger als bei der ersten Gruppe. Die prozentuale Verteilung über den Nierenquerschnitt hinweg ist jedoch identisch.

Vergleichsweise kann man für die Hundeniere aus den verschiedenen  $QO_2$  in vitro die daraus — unter Zugrundelegung des Kohlenhydratäquivalents — resultierende Wärmebildung errechnen. Sie beträgt 0,352 cal pro Gramm Niere in der Minute. Dieser Wert liegt höher als die durchschnittliche Wärmebildung der Niere in situ, die von *Janssen* und *Rein* bei direkter Bestimmung mit 0,035—0,7 cal/g/min und von *Barcroft* bei indirekter Bestimmung mit 0,04—0,4 cal/g/min angegeben wird.

#### Zusammenfassung

In den Nieren von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden ist der  $QO_2$  in den einzelnen Nierenzonen charakteristisch unterschieden. Der  $O_2$ -Verbrauch in der Nierenrinde ist am höchsten, im oberen Markbereich beträgt er 75 % und im tiefen Mark 50 % der Rindenatmung. Die Verteilung ist ähnlich, wie sie in situ bei der direkten Messung der Wärmebildung gefunden wird.



*Summary*

The  $Q_{O_2}$  has been found characteristically different in the anatomically different parts of the kidney of guinea pigs, rabbits and dogs. The maximum oxygen consumption took place in the cortex of the kidney; in the higher parts and in the lower parts of the medulla of the kidney the oxygen uptake amounts 75 percent and 50 percent, respectively, of the oxygen uptake of the cortex of the kidney. This distribution is similar to that found in-situ by direct measurement of the heat-production.

*Résumé*

On différencie dans les reins de cobayes, de lapins et de chiens le  $Q_{O_2}$  dans les différentes zones des reins. La consommation de  $O_2$  dans la partie corticale du rein est la plus forte, dans la partie supérieure de la substance médullaire elle représente 70 % et profondément à l'intérieur 50 % de la respiration corticale. La répartition est la même que celle trouvée in situ lors de la mesure directe de la production de chaleur.

**Schrifttum**

Alsley, J. u. M. Kiese, Arch. exper. Path. Pharmac. **213** (1951): 249 — Anselmino, K. J., Pflügers Arch. **221** (1929): 633 — Barcroft, J. u. H. Straub, J. Physiol. **41** (1910/11): 145 — Clark, R. T. jr., H. J. Chinn, J. E. Ellis jr., N. E. R. Pawel u. D. Criscuolo, Amer. J. Physiol. **177** (1954): 207 — Cutting, M. u. R. A. McCance, J. Physiol. **106** (1947): 405 — Glimstedt, G., Zschr. mikrosk. anat. Forsch. **52** (1942): 335 — Grünwald, H. F., Arch. exper. Path. Pharmac. **60** (1929): 360 — Hines, B. E. u. R. A. McCance, J. Physiol. **124** (1954): 8 — Hirokawa, W., Hofmeisters Beitr. **11** (1908): 459 — Janssen, S. u. G. Grupp, Ber. 20. int. Physiol. Kongr., S. 473 (1956) — Krebs, H. A., Biochim. biophysica acta **4** (1950): 249 — Ljungberg, E., Acta med. Scand., Suppl. Bd. **81**, Lund 1947 — Ochswadt, B. u. J. Schmier, Pflügers Arch. **258** (1954): 261 — Reid, L. C., Arch. exper. Path. Pharmac. **219** (1953): 466 — Robinson, J. R., J. Physiol. **124** (1954): 1 — Russell, A. L. u. B. A. Westfall, Amer. J. Physiol. **176** (1954): 468 — Ulrich, K. J. u. K. H. Jarausch, Ref. Physiol. Kongr. 1954, Rona **172** (1954/55): 106 — Weil, L. u. R. K. Jennings, J. biol. Chem. **139** (1941): 213 — Wirz, H., B. Harigay u. W. Kühn, Helvet. physiol. acta **9** (1951): 196

Aus dem Physiologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena  
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Schwarz)

## Über Oszillationen im Elektretinogramm des Frosches

Von Ernst Volkmer

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 30. November 1956

Dem Elektretinogramm (ERG) überlagerte Oszillationen wurden zuerst von *Fröhlich* (1914) am Cephalopodenaue beobachtet. Die Frequenz der Oszillationen betrug 17 bis 100/sec. *Fröhlich* nahm an, daß die Oszillationen entweder in den Stäbchen oder in den Stäbcheninnengliedern der Retina entstünden. Aus den Arbeiten von *Fröhlich* (1928) und *Fröhlich, Hirschberg und Monjé* (1928) geht hervor, daß am Wirbeltierauge die Oszillationen ebenfalls abzuleiten sind.

*Müller-Limmroth* (1953) beobachtete mehrere Buckel auf der zwischen b- und d-Welle liegenden Kurvenstrecke des ERG, wenn die Retina in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt war, bei schwachen Reizintensitäten und kurzen Wellenlängen des Lichtes (blau). In der d-Welle wurden diese Buckel bei starken Lichtreizen beobachtet. *Kolder* (1953) beobachtete, daß unter der Einwirkung von  $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan ( $\gamma$ -HCC) die b-Welle nach mehreren Lichtreizen in einzelne Teilkomponenten zerfällt. Bei der Ableitung mit Mikroelektroden wurden die Oszillationen von *Wilska* (1940), *Schaefer* (1942) und *Best* (1953 a und b) beschrieben. Mit einer neuen Mikroelektrodentchnik untersuchten *Tomita* und *Funaiishi* (1952) die einzelnen Schichten der Retina und stellten fest, daß die kleinen langsamen Oszillationen sicher von der äußeren plexiformen Schicht ausgingen.

Bei der Ableitung am Sehnerven wurden die Oszillationen von *Adrian* und *Matthews* (1927), *Bernhard* (1942), *Granit* (1947) und *Schubert* (1952) beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche Bedingungen eingehalten werden müssen, um die dem ERG überlagerten Oszillationen regelmäßig abzuleiten. Es soll ferner untersucht werden, wie sich die Oszillationen bei Änderung der Reizintensität verhalten. Zum Vergleich werden die Versuche unter der Einwirkung von  $\gamma$ -HCC wiederholt und mit den Ergebnissen an unvergifteten Fröschen verglichen.

### Methodik

Die Versuche wurden von November 1954 bis März 1955 durchgeführt. Als Versuchstiere dienten Frösche (*Rana temporaria* und *esculenta*), deren Gewicht zwischen 20 und 40 g lag. Die Versuchstiere wurden nach der Injektion von 3 oder 4 mg  $\gamma$ -HCC (vgl. *Schwarz* 1952) 24 bis 36 Stunden im Dunkeln gehalten.

Ein Teil der Tiere wurde mit 0,2 bis 0,5 cm<sup>3</sup> einer 0,1 %igen Curarelösung gelähmt. Nach Behandlung mit Novocain wurden ein Teil der Kopfhaut und die Nickhaut entfernt. Die anderen Versuchstiere wurden vor der Präparation dekapitiert und das Gehirn wurde sorgfältig entfernt, um Störungen durch Muskelaktionsströme zu vermeiden.

Die Versuchstiere oder das Präparat wurden in einen lichtdichten Metallkasten (zur elektrischen Abschirmung) gesetzt und 2 Minuten darauf wurde mit den Versuchen begonnen. Als Ableitelektroden wurden chlorierte Silberdrähte verwendet.

Die Verstärkung der Oszillationen erfolgte mit einem R-C-Verstärker bei einer Verstärkung von mehr als 10<sup>6</sup> fach linear in einem Bereich von 30 bis 200 Hz. Von 30 bis 20 Hz ging die Verstärkung um 10 % zurück, um dann steil abzufallen (bei 10 Hz waren nur noch 50 % der vollen Verstärkung vorhanden). Der Eingangswiderstand des Verstärkers betrug 2 M $\Omega$ .

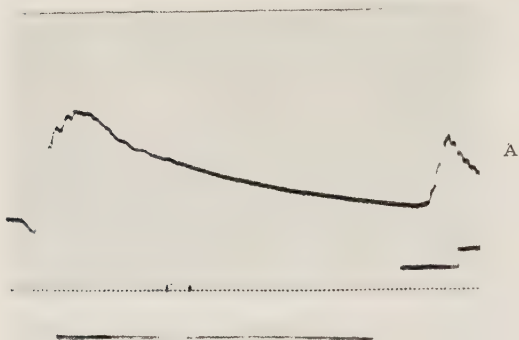
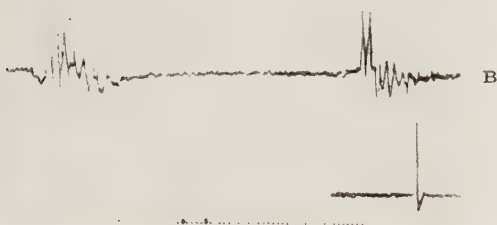


Abb. 1. Vergleich von ERG und Oszillationen, die an einem Auge abgeleitet wurden.

A. ERG mit Gleichstromverstärker abgeleitet.



B. Oszillationen mit R-C-Verstärker abgeleitet.

Die Reizmarkierung ist als Strich über den Oszillogrammen sichtbar. Die Zeitmarkierung (50 Lichtpunkte/sec) ist unter den Oszillogrammen zu sehen. 100 ms wurden durch zwei kleine Striche auf dieser Perlschnur markiert. Die Eichzacken rechts unter den Oszillogrammen zeigen 60  $\mu$  V an (Spitze oberhalb der Nulllinie).

Mit Hilfe eines Kathodenstrahloszillographen wurde auf Agfa-Oszillographenpapier registriert bei einer Papiergeschwindigkeit von 90 bis 100 mm/sec.

Zur Belichtung diente eine Mattglasscheibe von 18 mm Durchmesser und einer Leuchtdichte von 200 000 asb, die etwa 5 mm von dem Auge entfernt war. In den Strahlengang der Lichtquelle wurden zur Veränderung der Lichtintensität und für farbige Lichtreize die gleichen Neutral- und FarbfILTERGLÄSER (Schott und Genossen, Jena) gebracht, wie sie von Schwarz, Krause und Volkmer (1956) beschrieben wurden. Die Abstufung des Lichtes erfolgte logarithmisch in sieben Stufen von vollem Licht = 200 000 asb (in den Abbildungen 2 und 3 mit 10<sup>-0</sup> bezeichnet) bis herab zu 10<sup>-6</sup>.

Die Aktionsströme des Auges wurden, um sie miteinander vergleichen zu können, mit zwei verschiedenen Verstärkern abgeleitet (Abb. 1). Die Elektroden blieben während des Versuches unverändert am Bulbus. Für die Aufzeichnung des ERG (Abb. 1 A) wurde ein Gleichstromverstärker (Volkmer 1954) verwendet, und für die Aufzeichnung der Oszillationen (Abb. 1 B) wurde auf den R-C-Verstärker umgeschaltet. Es ist zu erkennen, daß es auf den Frequenz-



gang des Verstärkers ankommt, ob man das ERG groß und die Oszillationen klein ableiten kann oder ob die Oszillationen vorherrschen und die langsamen Wellen des ERG nur angedeutet sind. Zur besseren Übersicht wurden die „on“-Reaktionen (linke Hälfte der Abb. 1 B) ausgeschnitten und in der Abb. 2 zusammengestellt.

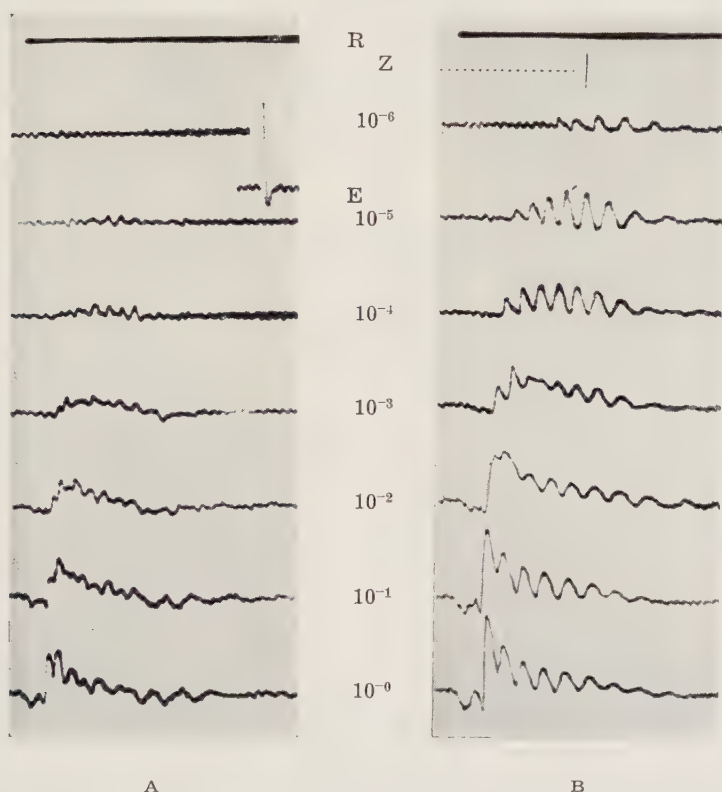


Abb. 2. Die „on“-Reaktionen der Oszillationen bei verschiedenen Lichtintensitäten.

A. Unvergifteter Frosch. B. Vergifteter Frosch.

R = Reizmarkierung; Z = Zeitschreibung: 50 Hz; E = Eichzacke = 60  $\mu$ V (Spitze oberhalb der Nulllinie); Lichtintensitäten des Reizlichtes von  $10^{-6}$  = 0,2 asb bis  $10^0$  = 200 000 asb.

### Ergebnisse

Betrachtet man die „on“-Reaktionen der Abb. 2 A, so fällt auf, daß die Oszillationen bei dem unvergifteten Frosch erst bei  $10^{-5}$  = (2,0 asb) beginnen, wenn man von schwächstem Licht ( $10^{-6}$ ) ausgeht. Die b-Welle zeigt sich erst ab  $10^{-4}$  und die a-Welle erst bei  $10^{-2}$  der vollen Lichtintensität. Die Oszillationen zeigen sich als Wellenzug von etwa 3—6 Schwingungen. Bei steigender Lichtintensität scheint sich dieser Wellenzug mit Verkürzung der Latenzzeit nach links zu verschieben. Dabei vergrößert sich die Anzahl der Oszillationen. Die langsameren Wellen, die bei Kurve  $10^{-3}$  schon angedeutet sind, bewegen sich gleichfalls nach links, und zwischen beiden kommt es dann zur Überlagerung. In Abb. 2 B werden die bei den gleichen Lichtstufen gewonnenen Oszillogramme eines Frosches während

der  $\gamma$ -HCC-Einwirkung gezeigt. Es ist zu sehen, daß die Oszillationen schon bei  $10^{-6} = (0,2 \text{ asb})$  auftreten. Die Frequenz der Oszillationen von rund 20 Hz bleibt bei allen Lichtstufen recht konstant. Die b-Wellen-Erhebung ist schon bei  $10^{-5} = (2,0 \text{ asb})$  und die a-Welle bei  $10^{-3} = (200 \text{ asb})$  angedeutet. Die Oszillationen werden gegen Ende etwas langsamer und entsprechen dann den letzten Oszillationen des unvergifteten Tieres. Die „off“-Antworten sind viel unregelmäßiger als die „on“-Antworten, deshalb ist ein Vergleich innerhalb dieser Versuchsreihe kaum möglich.

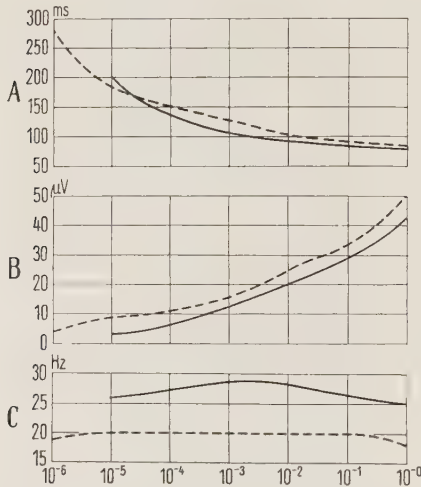


Abb. 3

Abb. 3. Mittelwertkurven von 20 Fröschen. Ausgezogene Linie = unvergiftete Frösche. Gestrichelte Linie = während  $\gamma$ -HCC-Vergiftung. Von oben nach unten sind dargestellt: A. die Latenzzeit (ms), B. die Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) und C. die Frequenz (Hz) der Oszillationen (Ordinaten). Auf der Abszissenachse sind die Lichtintensitäten eingetragen ( $10^{-6} = 200\,000 \text{ asb}$ ).

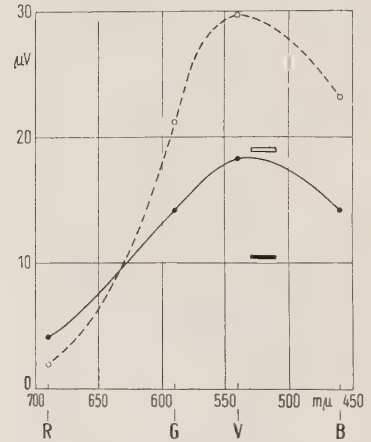


Abb. 4

Abb. 4. Mittelwertkurven von je 12 Fröschen (farbige Lichtreize). Ordinaten = Amplituden der Oszillationen in  $\mu\text{V}$ . Abszissen = Wellenlänge des Reizlichtes in m  $\mu$ . R = rot, G = gelb, V = grün, B = blau. Ausgezogene Linie = unvergiftete Frösche, gestrichelte Linie = unter  $\gamma$ -HCC-Vergiftung. Die Rechtecke geben die Empfindlichkeit für energiegleiches weißes Licht wieder. Schwarze Rechtecke: unvergiftete Tiere, weiße Rechtecke: vergiftete Tiere.

Die „on“-Reaktionen wurden graphisch ausgewertet (Abb. 3). Den einzelnen Punkten der Kurven liegen Mittelwerte von 20 Versuchstieren zugrunde. Als Latenzzeit wurde die Zeit vom Einschalten des Lichtes bis zum Beginn der ersten Oszillation gemessen. Es ist zu sehen, daß die Latenzzeit der „on“-Reaktion (Abb. 3 A) mit steigender Lichtintensität kürzer wird. Zur Berechnung der Amplituden wurde nur die Amplitude der größten Oszillation gemessen und der Berechnung zugrunde gelegt. Es zeigt sich, daß die Amplituden der „on“-Reaktion (Abb. 3 B) mit steigender Lichtintensität größer werden. Für die Frequenz-Kurven wurde die Zeit der ersten 5 Oszillationen gemessen und hieraus die mittlere Frequenz bei der jeweiligen Lichtintensität errechnet. Aus den Frequenz-Kurven der „on“-Reaktion (Abb. 3 C) ist zu sehen, daß die Frequenz bei den unvergifteten Tieren zwischen 25 und 29 Hz schwankt. Eine Abhängigkeit der Frequenz von der Lichtintensität ist nicht zu erkennen.

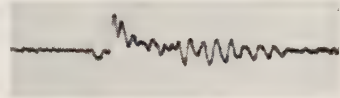
Unter der Einwirkung von  $\gamma$ -HCC ist die Frequenz langsamer, und die Oszillationen zeigen einen gleichmäßigeren Verlauf. Die Latenzzeit ist während der  $\gamma$ -HCC-Einwirkung etwas länger und die Amplitude hat zugenommen.

Die folgenden Versuche zeigen den Einfluß der Farbe auf die Oszillationen.

Hierzu wurde energiegeliches Licht verschiedener Wellenlängen verwendet. Es wurden 12 unvergiftete Frösche und 12 Frösche unter  $\gamma$ -HCC-Einwirkung untersucht. Die Reihenfolge, in der jedem Tier die farbigen Lichtreize geboten wurden, ist bei den einzelnen Versuchen verändert worden. Von den nach farbigen Lichtreizen erhaltenen Oszillogrammen wurden nur die „on“-Reaktionen ausgewertet.

Eine Änderung der Frequenz der Oszillationen konnte nicht festgestellt werden. Von den „on“-Reaktionen wurde die Amplitude der jeweils größten Oszillation gemessen und der Berechnung zugrunde gelegt. Aus den jeweils 12 Meßwerten bei den einzelnen Farben wurde der Mittelwert errechnet und in der Abb. 4 eingetragen. Es ist zu erkennen, daß bei den unvergifteten Tieren auf rote Lichtreize die Amplituden der Oszillationen am kleinsten waren, während auf grüne Lichtreize hin die größten Amplituden registriert wurden. Bei gelben und blauen Lichtreizen hatten die Oszillationen gleichhohe Amplituden. Unter der  $\gamma$ -HCC-Vergiftung waren die Amplituden der Oszillationen bei gelben, blauen und grünen Lichtreizen größer und bei roten Lichtreizen kleiner als bei unvergifteten Tieren. Die gleichen Veränderungen sind von Schwarz, Krause und Volkmmer (1956) an der b-Welle des ERG festgestellt worden.

Abb. 5. Oszillationen nach einem Lichtblitz von etwa 0,3 ms Dauer.



Daß auch ein Lichtreiz von weniger als einer Millisekunde Dauer genügt, um mehrere Oszillationen hervorzurufen, zeigt Abb. 5. Es wurde ein Lichtreiz mit einem Elektronen-Blitzlichtgerät gegeben, welches eine Leistung von 100 Wattsekunden und eine Blitzdauer von etwa 0,3 ms hatte. Die Reizmarkierung des Blitzes ist als kleine negative Zacke kurz vor der a-Welle zu erkennen. Es ist deutlich zu sehen, daß der kurze Lichtreiz ausreicht, um eine a-Welle, eine b-Welle und eine ganze Serie von Oszillationen auszulösen, die über eine halbe Sekunde andauerten.

### Theorie

Oszillationen werden am Froschauge bei Ableitung mit Gleichstromverstärkern nur vereinzelt beobachtet, da sie Amplituden von etwa  $20 \mu\text{V}$  haben, während die b-Wellen des ERG Amplituden von  $500 \mu\text{V}$  erreichen. Nur mit R-C-Verstärkern, welche die langsamen Potentialschwankungen des ERG kaum verstärken, können die Oszillationen regelmäßig abgeleitet werden.

Nach Ottoson und Svaetichin (1953) wird das ERG in den Rezeptoren der Retina gebildet, wobei die Antwort der einzelnen Rezeptoren monophasisch ist. Die Oszillationen sollen nach Tomita und Funaishi (1953) am besten in der äußeren plexiformen Schicht abzuleiten und elektrische Manifestationen von



sich wiederholenden Aktivitäten (repetitive activities) der bipolaren Schicht sein. Sie sollen den Spitzenentladungen, die von den einzelnen Fasern des Sehnerven abgeleitet werden, den Weg bereiten.

Es erscheint berechtigt, das ERG und die Oszillationen getrennt voneinander zu betrachten, da das ERG nur in der Richtung der optischen Achse abzuleiten ist, während sich die Oszillationen auch senkrecht zur optischen Achse des Auges ableiten lassen. Bei kleinen Lichtintensitäten sind die Oszillationen schon kräftig ausgebildet, während die a-Welle des ERG noch nicht zu sehen ist, und bei der größten Lichtintensität ist die a-Welle deutlich von den Oszillationen abzugrenzen, was auch dafür spricht, daß die Oszillationen und das ERG verschiedene Erscheinungen sind.

Bei den Spitzenentladungen des Sehnerven und den Oszillationen scheint es sich gleichfalls um verschiedene Vorgänge zu handeln, denn bei Steigerung der Lichtintensität nimmt die Frequenz der *Spitzenentladungen* bei gleichbleibender Amplitude zu, dagegen ändert sich die Frequenz der *Oszillationen* nicht, während ihre Amplituden größer werden. Die drei Aktionsströme des Auges, ERG, Oszillationen und Spitzenentladungen könnten demnach von den verschiedenen Netzhautschichten ausgehen: der Rezeptorschicht, der inneren Körnerschicht und der Ganglienzellschicht.

Wenn man die Frequenz betrachtet, die bei unvergifteten Fröschen zwischen 25 und 30 Hz liegt, fällt auf, daß sie in die Größenordnung der Verschmelzungsfrequenz des Flimmer-ERG fällt (*Müller-Limmroth* 1953). Es wäre denkbar, daß zwischen der Verschmelzungsfrequenz und der Eigenfrequenz der Oszillationen ein Zusammenhang besteht.

*Schwarz, Krause und Volkmer* (1956) fanden eine Steigerung der Erregbarkeit und eine Verlangsamung des Erregungsablaufes im ERG bei  $\gamma$ -HCC-Vergiftung. Die Erregbarkeitssteigerung wurde hier gleichfalls gefunden: Die Oszillationen traten schon bei 0,2 asb auf (bei unvergifteten Tieren bei 2,0 asb) und die Amplituden waren um 5  $\mu$ V höher als bei unvergifteten Tieren. Auch bei der Verwendung energiegleichen Lichtes verschiedener Farbe zeigten sich die Amplitudenvergrößerungen unter der  $\gamma$ -HCC-Einwirkung. Man könnte den Schluß ziehen, daß in der Rezeptorschicht und in der inneren Körnerschicht eine Steigerung der Erregbarkeit durch das  $\gamma$ -HCC hervorgerufen wird. Eine Verlangsamung des Erregungsablaufes durch  $\gamma$ -HCC zeigte sich ebenfalls: die Latenzzeit der Oszillationen ist um 10 ms länger und ihre Frequenz hat sich auf 20 Hz verlangsamt. Eine Steigerung der Blauempfindlichkeit gegenüber der Gelbempfindlichkeit konnte an den Amplituden der Oszillationen während der  $\gamma$ -HCC-Einwirkung gleichfalls festgestellt werden (vgl. *Schwarz, Krause und Volkmer* 1956).

#### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Oszillationen mit einer Frequenz von 25 Hz bis 30 Hz am Auge des Frosches abgeleitet. Es wird beschrieben, daß es nur auf den Verstärker ankommt, um die Oszillationen regelmäßig zu erhalten.

Die Oszillationen treten nach dem Einschalten des Lichtes als „on“-Reaktion und nach dem Ausschalten des Lichtes als „off“-Reaktion auf. Eine Abhängigkeit der Frequenz der Oszillationen von der Intensität des Reizlichtes (in einem Bereich von 200 000 bis 0,2 asb) ist nicht zu erkennen. Bei steigender

Lichtintensität werden die Amplituden der Oszillationen größer und die Latenzzeit wird kürzer. Eine Änderung der Wellenlänge des Lichtreizes ruft bei den Oszillationen eine Veränderung der Amplitudengröße hervor. Auch ein Lichtblitz von etwa 0,3 ms Dauer löst eine Serie von Oszillationen aus, die etwa 0,5 Sekunden lang beobachtet werden können. Unter der Einwirkung von  $\gamma$ -HCC wird die Frequenz der Oszillationen auf 20 Hz herabgesetzt und die Latenzzeit wird länger, was auf einen trägeren Erregungsablauf hinweist. Die Erregbarkeitssteigerung bei  $\gamma$ -HCC-Vergiftung zeigt sich in einer Vergrößerung der Amplituden und einer Senkung der Schwelle der Oszillationen.

#### Summary

From the eye of the frog oscillations (25—30 Hz) have been lead off induced as "on" and "off" reactions. A change in the intensity of the stimulating light is followed by a change in the amplitude and in the latent period of the oscillations. The frequency remains unchanged. After application of  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane the frequency of oscillations decreases to 20 Hz, the amplitude rises and the threshold-value is lowered.

#### Résumé

On dérive des oscillations (de 25 à 30 Hz) en tant que «on» et «off» réactions, sur l'œil de la grenouille. Une modification de l'intensité de l'excitation lumineuse change l'amplitude et la période d'état latent des oscillations. La fréquence demeure inchangée. Sous l'action de  $\gamma$ -HCC ( $\gamma$ -Hexachlorcyclohexan) la fréquence des oscillations est réduite à 20 Hz, l'amplitude augmente et le seuil est abaissé.

#### Schrifttum

Adrian, E. D. and R. Matthews, J. Physiol. **63** (1927): 378 — Bernhard, C. G., Acta physiol. Scand. **3** (1942): 301 — Best, W., Zschr. Biol. **106** (1953): 171 — ders., Ber. Ophthalm. Ges. **58** (1953): 47 — Fröhlich, F. W., Zschr. Sinnesphysiol. **48** (1914): 28 — ders., ebda. **48** (1914): 354 — ders., Zschr. Biol. **87** (1928): 511 — Fröhlich, F. W., E. Hirschberg u. M. Monjé, Zschr. Biol. **87** (1928): 517 — Granit, R., Sensory mechanism of the retina; Oxford 1947 — Kolder, H., Arch. exper. Path. Pharmac. **220** (1953): 433 — Müller-Limmroth, H. W., Zschr. Biol. **105** (1953): 393 — ders., Pflügers Arch. **257** (1953): 216 — Ottoson, D. and C. Svaetichin, Acta physiol. Scand. **29** (1953): 31 — Schaefer, H., Elektrophysiologie, Bd. II; Wien 1950 — Schubert, G., Wien. klin. Wschr. **64** (1952): 683 — Schwarz, F., Arch. exper. Path. Pharmac. **216** (1952): 358 — Schwarz, F., M. Krause u. E. Volkmer, Zschr. Biol. **108** (1956): 361 — Tomita, T. and A. Funaiishi, J. Neurophysiol. **15** (1952): 75 — Volkmer, E., Arch. exper. Path. Pharmac. **223** (1954): 481 — Wilska, A., Acta soc. med. Fenn. A. **22** (1940): 63

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. Westf.  
(Direktor: Prof. Dr. Erich Schütz)*

## **Über die Abhängigkeit der elektrischen und mechanischen Tätigkeit des Herzstreifenpräparates des Frosches von der Schlagfrequenz\***

*Von Hans Günther Kraft und Otto Wiegmann*

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 8. Dezember 1956

### *I. Literatur und Fragestellung*

In einer vorhergehenden Mitteilung<sup>11</sup> haben wir die Beziehungen zwischen elektrischer und mechanischer Herztätigkeit als reine Funktion von Temperaturänderungen untersucht. Es war naheliegend, diese Beziehungen bei konstanter Temperatur und bei Veränderung der Reizfrequenz weiter zu verfolgen. Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich die vorliegende Mitteilung. Die Ergebnisse der Literatur bis 1935 hat *E. Schütz*<sup>28</sup> zusammenfassend dargestellt. Die synchrone Registrierung von monophasischem Aktionspotential und Mechanogramm ist seitdem nur von relativ wenigen Autoren durchgeführt worden. So berichteten *Trautwein* und *Dudel*<sup>32, 33</sup> 1954 über die Wirkung der Schlagfrequenz auf das Aktionspotential und das Mechanogramm des Katzenpapillarmuskels. Wir haben deshalb in Fortsetzung unserer vorhergehenden Mitteilung die Beziehung zwischen den Amplituden der monophasischen Aktionspotentiale und der Mechanogramme, zwischen Mechanogramm- und Aktionspotentialdauer und zwischen Mechanogrammamplituden und Aktionspotentialdauer bei einer Temperatur von 15° C untersucht und zwar a) bei verschiedenen Reizfrequenzen am vorher ruhenden Präparat und b) bei Frequenzwechsel am fortlaufend gereizten Präparat.

### *II. Methodik*

Das monophasische Aktionspotential und das Mechanogramm des Herzstreifenpräparates vom Frosch wurden nach der gleichen Technik registriert, wie sie schon in der vorhergehenden Arbeit beschrieben und kritisch besprochen

---

\* Die Versuche wurden z. T. mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, der wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.



wurde. Dem ruhenden Präparat wurden überschwellige Induktionsreize mit einer Frequenz zwischen 4/min und 60/min auferlegt. Zwischen den einzelnen Frequenzserien wurde 5 min abgewartet, damit sich das Präparat zum jeweiligen Versuchsbeginn im Ruhezustand befand. Zur Untersuchung des Verhaltens bei Frequenzwechsel wurde dem Präparat eine bestimmte Schlagfrequenz auferlegt und nach erfolgter Frequenzanpassung wurde dann die Reizfrequenz plötzlich erhöht bzw. vermindert.

Die Untersuchungen wurden in den Monaten Oktober bis Dezember 1954 an männlichen Temporarien durchgeführt. Die Zahl der Versuche betrug 58.

### III. Ergebnisse

#### 1. Der Einfluß der Reizfrequenz auf die Dauer des monophasischen Aktionspotentials \*

Wie seit den Untersuchungen von *F. B. Hofmann*<sup>13</sup> bekannt ist, verkürzt sich bei konstanter Temperatur das monophasische Aktionspotential unter der Einwirkung einer durch künstliche Reizung aufgezungenen

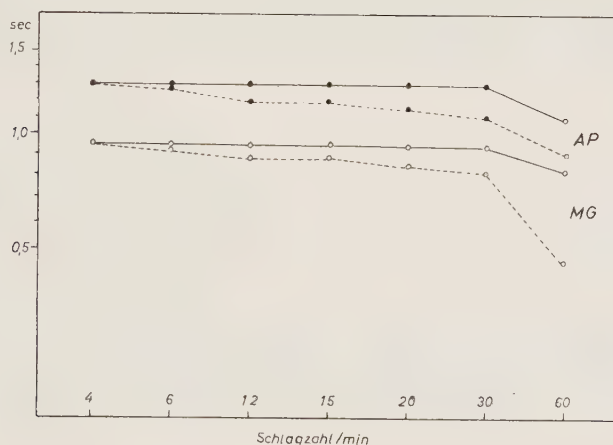


Abb. 1. Wirkung der Frequenz auf die Aktionspotentialdauer und Gipfelzeit des Mechanogramms.

Die oberste Kurve zeigt die Dauer des Aktionspotentials beim Einsetzen einer verschieden frequenten Reizfolge. Bei Frequenzen von 4–30/min ergibt sich eine konstante Aktionspotentialdauer. Die gestrichelte Kurve darunter zeigt, daß während der verschieden frequenten Reizung (nach erfolgter Anpassung) die Aktionspotentialdauer mit zunehmender Reizfrequenz verkürzt wird.

Das untere Kurvenpaar zeigt das gleichzeitige Verhalten der Gipfelzeit des Mechanogramms unter den gleichen Versuchsbedingungen. (Der steile Abfall der Kurven zwischen 30 und 60/min ist dadurch bedingt, daß der Reiz bereits in den abfallenden Schenkel des Aktionspotentials und des Mechanogramms fällt.) Da die Ordinate dieser graphischen Darstellung einen logarithmischen Maßstab hat und die Kurven der Aktionspotentiale und der Mechanogramme nach erfolgter Anpassung weitgehend linear verlaufen, liegt in beiden Fällen eine exponentielle Abhängigkeit von der Schlagfrequenz vor.

höheren Schlagfrequenz. Wie die Abb. 1 in dem oberen Kurvenpaar zeigt, war die Aktionspotentialdauer beim Einsetzen von Reizserien in der Frequenz von 4–30/min konstant. Während einer konstanten Reizfolge war dagegen die Dauer der Aktionspotentiale mit steigender Fre-

\* Die Ergebnisse wurden auszugsweise von einem von uns auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Graz im September 1955 mitgeteilt<sup>17</sup>.

quenz kürzer (gestrichelte Kurve). Gewählt wurde in der Abb. 1 jeweils das Verhalten des 1. und 7. Reizes der betreffenden Reizserie. (Der Abfall der Kurve zwischen den Frequenzen 30/min und 60/min ist dadurch bedingt, daß der Reiz bereits in den abfallenden Schenkel des jeweils vorausgehenden Aktionspotentials fiel, was eine zusätzliche Verkürzung bedingt). Während der ersten Reizungen des vorher ruhenden Präparates lagen Besonderheiten der Aktionspotentialdauer vor, die später noch zu besprechen sind. Weitere Besonderheiten der Aktionspotentialdauer wurden gefunden, wenn man plötzlich Änderungen der Reizfrequenz vornimmt, und zwar sowohl plötzliche Erhöhungen als auch Verminderungen. Wir erhielten hierdurch Aktionspotentiale sehr unterschiedlicher Dauer,

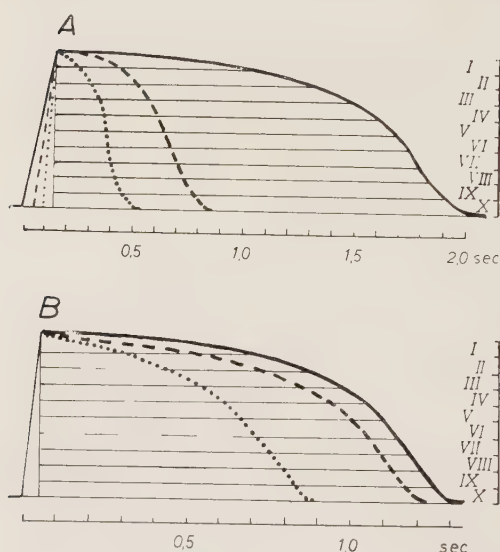


Abb. 2 A. Plateauverkürzung und Steilheitszunahme der Repolarisation des monophasischen Aktionspotentials unter dem Einfluß steigender Temperatur. Das ausgezogene dargestellte Aktionspotential entspricht seinem Verhalten bei 10° C, das gestrichelte bei 20° C und das punktierte bei 30° C (Umzeichnung der Abb. 6 von Heintzen<sup>10</sup>).

Abb. 2 B. Plateauverkürzung ohne Steilheitsänderung der Repolarisation des monophasischen Aktionspotentials unter dem Einfluß der Reizfrequenz bei einer Temperaturkonstanz von 15° C. Das ausgezogene dargestellte Aktionspotential entspricht seinem Verhalten bei einer Reizfrequenz von 4/min, das gestrichelte bei 12/min und das punktierte bei 60/min. In beiden Fällen handelt es sich um Originalkopien von monophasischen Aktionspotentialen. Durch horizontale Linien wurde die Amplitude der Aktionspotentiale in 10 Phasen von je 10 % Repolarisation unterteilt. Ordinate: Phasen I—X, Abszisse: Zeit in sec.

die alle nur durch Änderung der Reizfrequenz bei konstanter Temperatur bedingt sind. Zunächst interessierte dabei die Frage, welche Teilphase des Aktionspotentials unter diesen Bedingungen verändert wird. Unter alleiniger Temperatursteigerung verkürzt sich nach den Untersuchungen von Heintzen<sup>10</sup> sowohl die Plateaudauer als auch die Phase der steilen Repolarisation. Wir haben deshalb nach dem Vorgang von Heintzen<sup>10</sup> die episkopisch vergrößerten Kurven der Aktionspotentiale in 10 Phasen von je 10 % Repolarisation unterteilt und ermittelt, welche Phasen sich bei Anwendung verschiedener Reizfrequenzen ändern. Hierbei fanden wir, daß es nur zu Veränderungen der ersten 10 %-Phase des Aktionspotentials kam (Hauptteil des Plateaus, s. Abb. 2). Das entspricht Befunden, wie sie schon von Schellong<sup>25</sup>, Hofman und Suckling<sup>14, 15</sup>, Draper und Weidmann<sup>5</sup> und Heintzen<sup>10</sup> in ähnlicher Form erhoben wurden, während F. B. Hofmann<sup>13</sup> auch eine Änderung der steilen Repolarisation angab. Die prozentuale Streuung dieser von uns beobachteten Veränderungen betrug 10 %. Das ist zugleich der bekannte Streuungsbereich der gesamten Ak-

tionspotentialdauer, wie er schon von *Schütz* und *Lueken*<sup>29</sup>, *Schellong*<sup>24</sup> und *Schütz*<sup>27</sup> angegeben wurde. Die oben beschriebenen Dauerveränderungen des Plateaus gingen unter den verschiedenen Reizfrequenzen nur bis zu einem bestimmtem Wert, der für die betreffende Frequenz charakteristisch war. Dieser Vorgang, der im Folgenden kurz „Anpassung“ genannt werden soll, war nicht immer gleichartig. So vollzog sich die bei

30/min

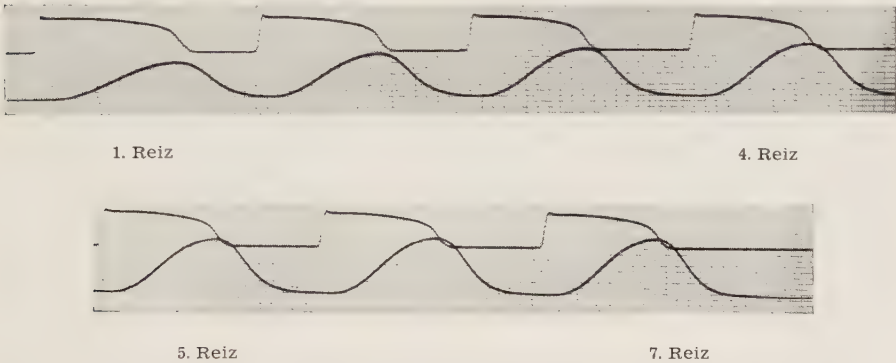
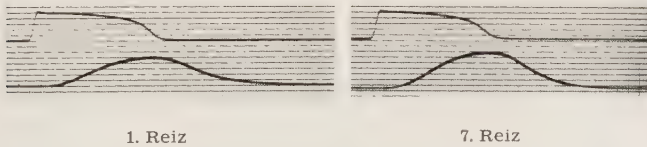


Abb. 3 a. Einsetzen einer Reizfrequenz von 30/min am vorher ruhenden Präparat. Nach dem 4. Reiz ist mit dem konstanten Intervall auch eine konstante dieser Reizfrequenz entsprechende Aktionspotentialdauer erreicht (Anpassung) und zwar durch Verkürzung des Plateaus. Während der Anpassung ergeben sich die in Abb. 4 graphisch dargestellten Verhältnisse: bei kürzeren Intervallen längere Aktionspotentiale. Die Mechanogrammamplituden nehmen auch nach dem 4. Reiz noch etwas zu (Treppenphänomen).

12 min



30 min

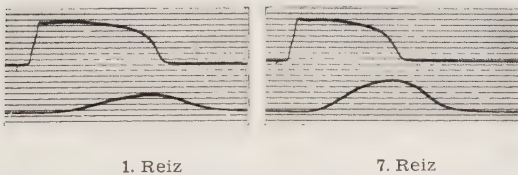


Abb. 3 b. Das entsprechende Verhalten bei einer Reizfrequenz von 12 bzw. 30/min jeweils nach dem ersten und siebten Reiz.

der Anpassung an eine niedrigere Frequenz gefundene Verlängerung sofort schon beim ersten Schlag. Die Verkürzung der Aktionspotentiale eines ruhenden Präparates bei der Anpassung an eine konstante Frequenz erstreckte sich dagegen fast immer über mehrere Schläge (maximal 4) und zwar sukzessiv, wobei also die resultierenden Ruheintervalle zunehmend



länger wurden. Prinzipiell gleichartig verkürzten sich die Aktionspotentiale langsamer schlagender Präparate bei der Anpassung an eine höhere Reizfrequenz. Die Anpassungsgeschwindigkeit, d. h. die Anzahl der Schläge bis zur maximalen Verkürzung der Potentiale, war beim vorher ruhenden Präparat abhängig von der Höhe der auferlegten Reizfrequenz und beim Übergang auf eine höhere Reizfrequenz von der Größe der Differenz zur vorangegangenen niedrigeren Reizfrequenz (siehe Abb. 3 a).

Bei der sich hier ergebenden Frage, welche Abhängigkeit zwischen Aktionspotentialdauer und der Größe des vorausgehenden Ruheintervalls bestand, interessierten besonders die Arbeiten von *Schellong* und *Schütz*<sup>26</sup>. Die Autoren fanden nämlich, daß bei der Anwendung von Doppelreizen die Dauer des 2. Aktionspotentials in einer festen kurvenmäßigen Beziehung zur Dauer des vorangegangenen Schlagintervalls stand („Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer“). Je kürzer das Intervall war, um so kürzer war das nachfolgende Aktionspotential und umgekehrt. Ferner wurde von *R. Pohl*<sup>21</sup> das Verhalten dieser Kurven auch nach Mehrfachreizung am Ende einer frequenten Reizserie untersucht. Die angewandten Frequenzen schwankten dabei zwischen 28,5 und 40/min. Die Zahl der Reize betrug 3–6. Die Erholung der Erregungsdauer nach den einzelnen Aktionspotentialen verlief bei *Pohl* in den meisten Fällen (13 von 18 Versuchen) gleichartig. Bei den übrigen 5 Versuchen fand sich eine leichte Abflachung der Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer.

Die Abhängigkeit der Erregungsdauer von der Größe des vorausgehenden Ruheintervalls konnten wir unter folgenden Bedingungen bestätigen: nach Anpassung an eine konstante Reizfrequenz, der ein ruhendes oder langsamer schlagendes Präparat ausgesetzt war, ferner während und nach der Anpassung an eine niedrigere Reizfrequenz. Die Aktionspotentiale ließen sich dabei sämtlich in die Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer einordnen, die unabhängig von den Frequenzen (zwischen 4 und 60/min) immer in der gleichen Weise verlief wie nach Doppelreizen. Das entsprach den Befunden von *Schellong* und *Schütz*<sup>26</sup>. Diese feste Beziehung zwischen der Größe des Ruheintervalls und der Dauer des nachfolgenden Aktionspotentials war lediglich während der Anpassung des ruhenden Präparates an eine konstante Reizfrequenz oder des langsamer schlagenden Präparates an eine höhere Schlagfrequenz in unseren Versuchen nicht vorhanden. Die Befunde von *Pohl*, der auch unter diesen Umständen die Aktionspotentialdauer von der Größe des vorausgehenden Ruheintervalls abhängig fand, konnten wir also nicht bestätigen. Nur bei der Frequenz von 60/min erhielten wir das gleiche Ergebnis. Die Anpassung war hier jedoch besonderen Umständen unterworfen: der 2. Reiz einer solchen Frequenz fiel in die letzten Anteile des ersten Aktionspotentials und die der Frequenz entsprechende Verkürzung erfolgte bereits vollständig mit dem 2. Aktionspotential, dessen Dauer in die Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer paßte. Abb. 4 zeigt, daß bei den Frequenzen 12, 15, 20, 30/min das Aktionspotential 3 kürzer als 2 und 4 kürzer als 3 war, obwohl die resultierenden Intervalle zunehmend länger wurden. Die kurzen abgebildeten Kurven haben einen entgegengesetzten Verlauf wie die Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer. Größenordnungsmäßig waren diese Veränderungen zwar gering, aber sie

konnten regelmäßig während der Anpassung des ruhenden Präparates an eine konstante Reizfrequenz bzw. des langsamer schlagenden Präparates an eine konstante raschere Schlagfolge beobachtet werden. Es lag natürlich nahe, hierfür einen von der Norm abweichenden Zustand der Präparate während der Anpassung anzunehmen („Ermüdung“ o. ä.). Wir versuchten, diese Annahme experimentell zu erhärten, indem wir die Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer eines jeden Aktionspotentials bis zur erfolgten Anpassung ermittelten. Im Falle einer „Ermüdung“ müßten dann die Kurven von Aktionspotential zu Aktionspotential flacher werden. Dies war jedoch nicht der Fall. Die Kurven zeigten vielmehr den gleichen Verlauf, wie das schon von Schellong und Schütz<sup>26</sup> und Pohl<sup>21</sup> für Doppelreize gefunden wurde. Weiter spricht gegen eine „Ermüdung“, daß sich während der Anpassung die Anstiegsgeschwindigkeiten und die Höhen der Aktionspotentiale nicht veränderten. Vorerst scheint uns eine Erklärung des Phänomens der Anpassung nicht möglich zu sein.

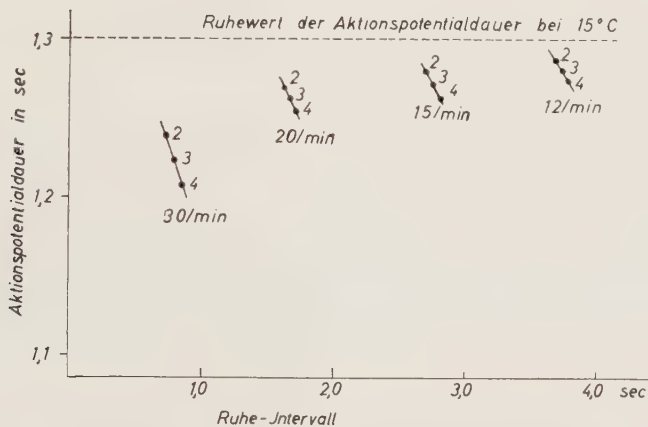


Abb. 4. Abhängigkeit der Aktionspotentialdauer vom vorausgehenden Schlagintervall während der „Anpassung“ bei der Mehrfachreizung in der Frequenz von 30 bis 12/min. Die Punkte 2, 3 und 4 geben die Aktionspotentialdauer nach dem zweiten, dritten bzw. vierten Reiz wieder. Bei zunehmend größer werdendem Intervall verkürzt sich die Aktionspotentialdauer. (Bei der Schlagfrequenz von 60/min bleibt das Aktionspotential bereits vom 2. Reiz ab konstant.) Gestrichelte horizontale Linie: Ruhewert der Aktionspotentialdauer bei 15°C. Ordinate: Aktionspotentialdauer in sec. Abszisse: Schlagintervall in sec.

## 2. Der Einfluß der Reizfrequenz auf das Mechanogramm.

Die synchron registrierten Mechanogramme zeigten unter verschiedenen Reizfrequenzen die schon von vielen Autoren beschriebenen Veränderungen<sup>2, 9, 27, 30, 32, 33</sup>. Bekanntlich liegen bei höheren Schlagfrequenzen höhere Amplituden der Kontraktionskurven vor. Diese Amplituden werden vom ruhenden Präparat (bzw. vom langsamer schlagenden Präparat) unter den Erscheinungen der Treppe erreicht, ein Phänomen, das oft nach seinem Entdecker (Bowditch<sup>2</sup>) benannt wird.

In Abb. 5 bezeichnet die horizontale gestrichelte Linie die Höhe der ersten Kontraktion beim Einsetzen einer rhythmischen Reizung. Die Kontraktionshöhe nach erfolgter Überwindung der Treppe (hier jeweils nach dem 7. Reiz) zeigte bei höheren Reizfrequenzen höhere Werte, die dann beibehalten wurden. Setzt man die maximal erreichbare Amplitude mit 100 % an, so lag bei der ersten Kontraktion des vorher ruhenden Präparates eine Ausgangsamplitude von 61 % vor. Bei einer Reizfrequenz von 6/min betrug die maximale Amplitude nach Überwindung der Treppe

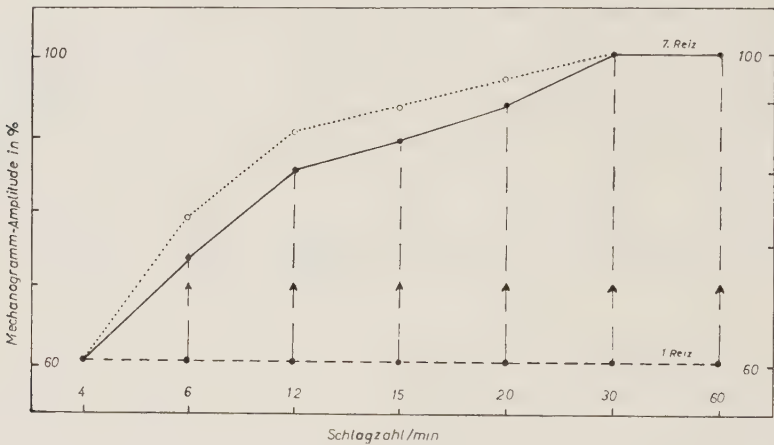


Abb. 5. Schematische Darstellung der Größe der Mechanogrammmamplitude bei verschiedenen Frequenzen nach Überwindung der Treppe. Waagrecht gestrichelte Linie: Höhe der Kontraktion beim Einsetzen der Reizserie. Ausgezogene Kurve: Kontraktionshöhe jeweils nach dem 7. Reiz in linearem Maßstab. Punktierte Kurve: Kontraktionshöhe nach dem 7. Reiz in log. Maßstab. Ordinate links: lineare Werte. Ordinate rechts: log. Werte. Abszisse: Schlagzahl/min.

60 min



Abb. 6. Monophasisches Aktionspotential und Mechanogramm bei einer Schlagfrequenz von 60/min.

73,5 %, bei einer Reizfrequenz von 12/min 86 % und bei einer Frequenz von 30 bzw. 60/min 100 %. Kurvenbeispiele finden sich in den Abb. 3 a und b. Die Zahl der Kontraktionen, die eine ansteigende Amplitude aufwiesen, war dabei umso größer, je höher die Reizfrequenz gewählt wurde. Bei einer Frequenz von 15/min erhält man z. B. nach dem 4. Reiz, bei einer Frequenz von 30/min nach dem 6. Reiz die höchste Kontraktion. Die in Abb. 5 wiedergegebene Kurve, die die maximal erreichbaren Kontraktionsamplituden als Funktion der Schlagfrequenz darstellt, zeigt, daß es sich hierbei nicht wie bei der Temperaturabhängigkeit um eine Exponentialfunktion handelt (keine Kurvenstreckung durch Einfach-log-Maßstab!).



Weiter zeigt das Beispiel der Abb. 6, daß hier die zweite Kontraktion niedriger ist als die erste, die 4. Kontraktion niedriger als die dritte, während die Gesamtrendenz vom ersten bis sechsten Schlag eine Amplitudenzunahme erkennen läßt. Dieser Fall trat bei höheren Schlagfrequenzen ein, in unserem Fall bei 60/min, wenn die Kontraktionen so dicht aufeinander folgten, daß es zu einer Anhebung der Fußpunkte der Mechanogramme kam. Die maximal erreichbare Kontraktionshöhe war dabei dieselbe, wie bei der Reizfolge von 30/min (siehe Abb. 5), bei der es noch nicht zu einer Anhebung der Fußpunkte kam.

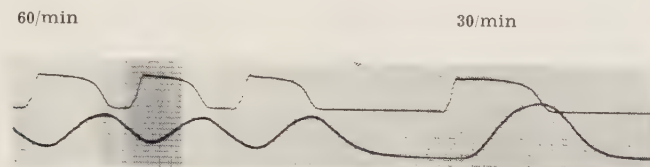


Abb. 7. Monophasisches Aktionspotential und Mechanogramm beim Übergang von einer Frequenz von 60/min auf eine Frequenz von 30/min.

Bei plötzlichem Frequenzwechsel am rhythmisch gereizten Präparat (12, 30, 40/min) fanden wir im allgemeinen eine Amplitudenzu- oder -abnahme im Sinne einer auf- oder absteigenden Treppe, je nachdem die Reizfrequenz höher oder tiefer als die Ausgangsfrequenz war. Eine Besonderheit ergab sich uns bei einem Frequenzwechsel von 60 auf 30/min (Halbierung der Schlagfrequenz). Bei einer längeren Reizserie der Frequenz 60/min (10 und mehr Reize) erhielten wir stetig abnehmende Amplituden der Mechanogramme. Wurde dann die Schlagfrequenz plötzlich auf die Hälfte vermindert (Abb. 7), so war die erste Amplitude bedeutend größer als die letzten der vorangehenden höheren Schlagfrequenz. Außerdem begann sie von der ursprünglichen Null-Linie des ruhenden Präparates. Seit Dale<sup>3,4</sup> wird dieses Verhalten als „Umschaltphänomen“ bezeichnet. Die auf die erste Kontraktion der niedrigen Frequenz folgenden Amplituden vermindern sich dann im Sinne einer absteigenden Treppe bei weiter fortdauernder Reizung. Im Gegensatz zu Dale konnten wir das Umschaltphänomen fast regelmäßig auch am Froschherzen nachweisen.

Die vielfachen Versuche, diese Phänomene zu interpretieren, sind widersprechend und hypothetisch geblieben. Hajdu und Szent-Györgyi<sup>7,8,9,30</sup> machen die bei jedem Schlag freigesetzten Kaliumionen quantitativ für die Treppe verantwortlich, Moulin und Wilbrandt<sup>20</sup> glauben, daß die Treppe durch die Calciuminnenkonzentration der Zelle am Ende eines Schlagintervalles bedingt ist, Rosin und Farah<sup>22</sup> postulieren sowohl für die Treppe als auch für das Umschaltphänomen eine durch die Reizung freigesetzte „Potentiating substance“, deren kontraktionssteigernde bzw. -abschwächende Wirkung bei den verschiedenen Arbeitsbedingungen des Herzmuskels von der am „Wirkungsort“ angelangten Menge dieser Substanz abhängen soll, und Trautwein und Dudel<sup>32</sup> vermuten 2 Faktoren, die auf die Kontraktion fördernd (Treppe) bzw. hemmend (nach längerer Reizung) wirken sollen. Allen diesen Anschauungen gemeinsam ist die Suche nach zelleigenen Stoffen, die bei Steigerung der Kontraktionskraft

hauptsächlich von der Dauer des jeweils vorangegangenen Schlagintervalls abhängen und bei Hemmung der Kontraktionskraft sowohl von der Intervalldauer als auch von der Anzahl der vorausgehenden Kontraktionen bestimmt werden.

Auch die Verkürzung der Kontraktionsdauer unter der Einwirkung verschiedener Reizfrequenzen ist seit langem beschrieben worden<sup>2, 9, 27, 32, 33</sup>. Die genauere Analyse dieses Vorganges machte jedoch Schwierigkeiten, da der Endpunkt der Mechanogramme oft schwer zu bestimmen war (siehe auch *F. B. Hofmann*<sup>13</sup>; *Trautwein* und *Dudel*<sup>32</sup>). Gipfelzeit und Kontraktionszeit zeigten in unseren Versuchen eine gleichartige Abhängigkeit von der auferlegten Reizfrequenz. Da die Mechanogrammkurven oft sehr langsam zur Null-Linie zurückkehrten und in diesem Verhalten eine sehr große Streuung erkennen ließen, ergab die Messung der Gipfelzeit (*F. B. Hofmann*<sup>13</sup>), d. h. der Zeit vom Beginn bis zum Gipfel der Kontraktion, genauere Werte. Ausgehend vom ruhenden Präparat beobachtet man nach Einsetzen einer konstanten Reizfrequenz eine fortlaufende Verkürzung der Kontraktionsdauer bzw. der Gipfelzeit, die nach meist 4 Schlägen einen konstanten Wert erreicht (Abb. 3 a) und sich damit der betreffenden Frequenz angepaßt hat. Je höher die gewählte Schlagfrequenz ist, um so größer ist diese Verkürzung. Abb. 1 zeigt im unteren Kurvenpaar in der ausgezogenen Kurve die Gipfelzeiten der ersten Kontraktion am vorher ruhenden Präparat beim Einsetzen verschieden frequenter Reizungen. Die gestrichelte Kurve zeigt die verkürzte Gipfelzeit der Kontraktionen nach erfolgter Anpassung; im logarithmischen Maßstab der Ordinate verläuft diese Kurve ziemlich geradlinig. Das Herausfallen der Kurvenpunkte (Abb. 1) bei einer Schlagfrequenz von 60/min hat seinen Grund darin, daß der Fußpunkt der beginnenden letzten Kontraktion auf dem abfallenden Schenkel der vorangehenden Kontraktionskurve liegt. Zur genaueren Analyse der zeitlichen Veränderungen haben wir die Mechanogramme (ähnlich wie bei den Aktionspotentialen) in 20 % ihrer jeweiligen Amplitude unterteilt. Die Frequenzabhängigkeit der so erhaltenen Einzelphasen war verschieden und betraf vor allen Dingen die beiden ersten Phasen des Mechanogrammanstieges und die beiden letzten Phasen des Mechanogrammanfalles, was auch bereits die Betrachtung der registrierten Kurven zeigt.

Eine Beziehung des Ruheintervalles zur nachfolgenden Kontraktions- bzw. Gipfelzeit entsprach nur in etwa den Verhältnissen, wie sie bei den Aktionspotentialen gefunden wurden. Wohl trat abhängig von der Reizfrequenz sowohl bei Doppelreizen wie bei Reizserien eine Veränderung der Zeitwerte auf, jedoch konnte eine so strenge und eigenartige Beziehung zum vorausgehenden Intervall, wie sie beim Aktionspotential vorhanden war, nicht festgestellt werden.

Ein plötzlicher Frequenzwechsel von einer niedrigeren auf eine höhere Frequenz zeigte ebenfalls eine Verkürzung der Gipfelzeit mit einem oben bereits als „Anpassung“ bezeichneten Übergangsstadium, wenn auch nicht so ausgeprägt wie beim vorher ruhenden Präparat. Bei plötzlichem Wechsel von einer höheren auf eine niedrigere Reizfrequenz verlängerte sich (wie

beim Aktionspotential) sofort die Kontraktions- bzw. Gipfelzeit auf einen konstanten, der Frequenz entsprechenden Wert.

Beide Vorgänge, sowohl die Vergrößerung der Amplitude als auch der Kontraktionszeit bzw. die Verminderung beider Größen bewirkten gleichzeitig Formänderungen der Kontraktionskurve, bei der besonders Steilheitsänderungen der ersten Phasen des Anstiegs und der letzten Phasen des Abfalles zu erkennen waren. Da sich Amplitude und Kontraktionsdauer gegensinnig änderten, war es naheliegend, auch die Flächen der Kontraktionskurven auszumessen. Es ergab sich jedoch hierbei eine erhebliche Streuung und eine signifikante Änderung der Flächen in Abhängigkeit von verschiedenen Schlagfrequenzen war nicht festzustellen.

### 3. Beziehungen zwischen monophasischem Aktionspotential und Mechanogramm

Nach unseren früheren Befunden<sup>11</sup> verschob sich bei Temperatursteigerung das Kontraktionsmaximum relativ zum Aktionspotentialende hin, fiel also bei steigender Temperatur in eine spätere Phase der Repolarisation. Das war bei Änderungen der Reizfrequenz nicht der Fall. Die in

Abb. 8. Abhängigkeit der Gipfelzeit und des Aktionsstromendes von der Frequenz (Mittelwerte; die mittlere Streuung der entsprechenden Werte ist zur besseren Übersicht nicht mit eingetragen). Die ausgezogenen Linien zeigen das Verhalten von Gipfelzeit und Aktionsstromende in Ruhe, die gestrichelten Linien, die durch die Punkte  $\circ$  und  $\bullet$  laufen, zeigen das Verhalten der Werte nach „Anpassung“ an die entsprechende Frequenz. Die dick ausgezogenen horizontalen Linien zwischen den Punkten für die Aktionsstromdauer und die Gipfelzeit im gleichen Frequenzbereich geben die Differenz beider Werte in Ruhe an. Die Differenzen bleiben unter Frequenzeinwirkung fast konstant. Nur bei 60/min findet eine deutliche Zunahme der Differenz statt. Ordinate: Frequenz, Abszisse: Zeitwerte.

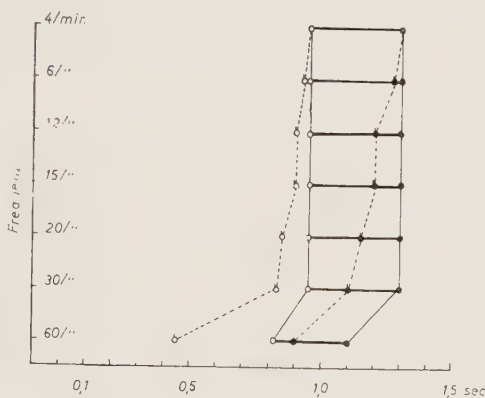


Abb. 8 kurvenmäßig dargestellten, statistisch errechneten Durchschnittswerte zeigen, daß sich die Differenz zwischen Aktionspotentialdauer und Gipfelzeit bei zunehmender Frequenz nur wenig ändert (maximal um 80/msec vermindert). Der Mechanogrammgipfel fiel in die Repolarisationsphase zwischen 30 und 40 % Repolarisation und erfuhr unter Frequenzsteigerung lediglich eine geringfügige Verschiebung vom Ende zum Anfang dieser Repolarisationsphase. Anders lagen jedoch die Verhältnisse bei einer Schlagfrequenz von 60/min. Da es in diesem Fall durch Superposition der Mechanogrammkurven zu einer zusätzlichen Verkürzung der Gipfelzeit kam, die Aktionspotentiale sich aber plötzlich an die Frequenz anpaßten (siehe oben), nahm die Differenz zwischen Aktionspotentialdauer und Gipfelzeit zu, was zu einer Verschiebung des Mechanogrammgipfels in eine frühere Repolarisationsphase (20 %) des Aktionspotentials führte.



Ein Zusammenhang zwischen den A m p l i t u d e n der Aktionspotentiale und der Mechanogramme unter verschiedenen Reizfrequenzen war nicht vorhanden: während die Mechanogrammamplituden den oben beschriebenen Veränderungen unterlagen, blieben die Aktionspotentiale in ihrer Höhe immer gleich. Die Beziehungen zwischen Aktionspotentiald a u e r und Kontraktions h ö h e waren umgekehrt wie bei reiner Temperatureinwirkung, wo die längere Depolarisation von einer höheren Kontraktion begleitet war. Bei Änderung der Reizfrequenz nahm die Amplitude der Mechanogramme um so mehr zu, je mehr sich die Aktionspotentiale verkürzten. Eine sinnvolle rechnerische Beziehung zwischen beiden Größen war jedoch nicht vorhanden. Wie oben bereits dargestellt wurde (Abb. 7), kann die Kontraktionsamplitude nach plötzlicher Frequenzerniedrigung auch zunehmen (Umschaltphänomen), während sich die Aktionspotentialdauer schon beim ersten Schlag auf die neue Frequenz einstellte. Auch die Amplituden der Aktionspotentiale blieben hierbei stets unverändert. Die grundsätzlichen Aussagen über die Beziehungen zwischen Ausmaß der elektrischen und mechanischen Aktion von *Bertha* und *Schütz*<sup>1</sup>, *Krayer* und *Schütz*<sup>18, 19</sup> und *F. B. Hofmann*<sup>12</sup> konnten wir ebenso wie *Trautwein* und *Dudel*<sup>33</sup> bestätigen. Die von *Fleckenstein*<sup>6</sup> und Mitarbeitern am Skelettmuskel beobachteten Verhältnisse finden im physiologischen Erregungs- und Kontraktionsablauf des Herzens anscheinend keinen sichtbaren Ausdruck. Lediglich zwischen Aktionspotential- und Mechanogrammdauer fand sich ein engerer Zusammenhang, jedoch auch hier keine strenge Parallelität. Den elektrischen Vorgängen an der Membran kann also höchstens eine auslösende Funktion auf die Kontraktion und — in gewissen Grenzen — eine Steuerung des zeitlichen Kontraktionsablaufes zugeschrieben werden.

### Zusammenfassung

Am Herzstreifenpräparat von Temporarien wurden bei konstanter Temperatur die Veränderungen der gleichzeitig registrierten Aktionspotentiale und Mechanogramme unter dem Einfluß verschiedener Schlagfrequenzen untersucht. Hierbei wurden folgende Befunde erhoben:

1. Die D a u e r der Aktionspotentiale (Verkürzung unter Frequenzerhöhung und Verlängerung bei Frequenzerniedrigung) entsprach meistens der Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer. Nur während der Anpassung an höhere Frequenzen war das nicht der Fall. Die Veränderungen der Aktionspotentialdauer vollzogen sich in der ersten 10 %-Phase der Repolarisation (Hauptanteil des Plateaus). Die A m p l i t u d e n der Aktionspotentiale blieben stets unverändert.

2. Die Mechanogrammd a u e r bot, wenn auch in einer größeren Streuung, ein ähnliches Verhalten wie die Aktionspotentialdauer d. h. die Veränderungen verliefen in etwa synchron und entsprachen sich prozentual, schienen jedoch nur von der Größe des vorausgehenden Ruheintervalls abhängig zu sein. Die Mechanogramma m p l i t u d e n zeigten bei der Anpassung an die jeweilige Reizfrequenz das Treppenphänomen und erreichten dann einen charakteristischen Wert, der erst nach längerer Reizung abfiel. Zusätzlich konnte nach längerer Reizung bei plötzlicher Halbierung der Schlagfrequenz das Umschaltphänomen beobachtet werden, bevor die treppenförmige Anpassung an die niedrigere Reizfrequenz erfolgte. Die Veränderungen der Mechanogrammdauer

dauer und -amplitude bewirkten gleichzeitig Steilheitsänderungen, besonders der ersten und letzten Phasen der Kontraktionskurve.

3. Elektrische und mechanische Aktionen traten stets gemeinsam auf. Der Kontraktionsgipfel fiel fast konstant in die Phase zwischen 30 und 40 % Repolarisation des Aktionspotentials. Ein Zusammenhang zwischen den Amplituden der mechanischen und elektrischen Tätigkeit lag nicht vor. Möglicherweise steht die Dauer beider Prozesse in einer Beziehung zueinander. Das Ausmaß aller beschriebenen Veränderungen war, ausgehend von den Ruhewerten, von der Höhe der auferlegten Frequenz und bei Anwendung zweier Frequenzen von der Größe ihrer Differenz abhängig.

Herrn Prof. Dr. E. Schütz auch an dieser Stelle für Anregung und Förderung dieser Untersuchungen zu danken, ist uns ein besonderes Anliegen.

### Summary

The changes of action potentials and mechanograms lead off synchronously from frog heart strip preparations exposed to various stimulation frequencies at constant temperature have been investigated. The duration of action potentials and mechanograms depended on the stimulation frequency. The change of the duration of action potentials took place in the first 10 % of the repolarisation phase. The amplitudes of action potentials remained unchanged. The amplitudes of mechanograms showed the "staircase-phenomenon" during increasing the frequency and the „Umschalt-Phänomen“ during halving the stimulation frequency. The peak of the mechanogram was nearly always situated in the action potential repolarisation phase of about 30—40 % at all frequencies.

### Résumé

On a procédé à l'étude des changements des potentiels d'action et des mécanogrammes de préparations de muscle de cœur de grenouille exposées des fréquences d'excitation variées à l'aide de dérivations synchrones. La durée des potentiels d'action et des mécanogrammes sont dépendantes de la fréquence d'excitation. Le changement de la durée des potentiels d'action a lieu durant la première phase de 10 % de la repolarisation. Les amplitudes des potentiels d'action ne changent pas. Les amplitudes des mécanogrammes montrent au cours de la phase d'augmentation de la fréquence d'excitation le „Treppen-Phänomen“ et au cours de diminution de la fréquence le „Umschalt-Phänomen“. Le maximum de contraction du mécanogramme est presque toujours situé dans une phase de repolarisation de 30—40 % environ quelque soit la fréquence d'excitation.

### Schrifttum

- 1 Bertha, H. u. E. Schütz, Zschr. Biol. **89** (1930): 555 — 2 Bowditch, H. P., Ludwigs Arbeiten **139**, 1871 — 3 Dale, A. S., J. Physiol. **70** (1930): 455 — 4 ders., ebda. **75** (1932): 1 — 5 Draper u. S. Weidmann, J. Physiol. **115** (1951): 74 — 6 Fleckenstein, A., Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955 — 7 Hajdu, S. u. A. Szent-Györgyi, Amer. J. Physiol. **168** (1952): 159 — 8 dies., ebda. **168** (1952): 171 — 9 Hajdu, S., Amer. J. Physiol. **174** (1953): 371 — 10 Heintzen, P., Pflügers Arch. **259** (1954): 381 — 11 Heintzen, P., H. G. Kraft u. O. Wiegmann, Zschr. Biol. **108** (1956): 401 — 12 Hodgkin, A. L. u. A. F. Huxley, J. Physiol. **106** (1947): 341 — 13 Hofmann, F. B., Zschr. exper. Med. **50** (1926): 130 — 14 Hoffmann, B. F. u. E. E. Suckling, Amer. J. Physiol. **173** (1953): 312 — 15 dies., ebda. **179** (1954): 123 — 16 Hill, A. V., Proc. Roy. Soc. London Sect. B **138** (1951): 349 — 17 Kraft, H. G., Ber. Physiol. **180** (1956): 130 — 18 Kraye, O. u. E. Schütz, Zschr. Biol. **92** (1932): 453 — 19 dies., Arch. exper. Path. **167** (1932): 99 — 20 Moulin, M. u. W. Wilbrandt, Experientia **9** (1955): 72 — 21 Pohl, R., Zschr. exper. Med. **70**

(1930): 590 — 22 Rosin, H. u. A. Farah, Amer. J. Physiol. **180** (1955): 75 — 23 Sandow, A. u. A. J. Kahn, J. Cellul. Comp. Physiol. **40** (1952): 89 — 24 Schellong, F., Zschr. exper. Med. **61** (1928): 278 — 25 ders., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **46** (1934): 244 — 26 Schellong, F. u. E. Schütz, Zschr. exper. Med. **61** (1928): 285 — 27 Schütz, E., Zschr. Biol. **87** (1928): 219 — 28 ders., Erg. Physiol. **38** (1936): 493 — 29 Schütz, E. u. B. Lueken, Zschr. Biol. **96** (1935): 364 — 30 Szent-Györgyi, A., Chemical Physiology of Body and Heart Muscle; New York 1953 — 31 Trautwein, W. u. K. Zink, Pflügers Arch. **256** (1952): 68 — 32 Trautwein, W. u. J. Dudel, Pflügers Arch. **260** (1954): 24 — 33 dies., ebda. **260** (1954): 104 — 34 Weidmann, S., J. Physiol. **115** (1951): 227 — 35 Wilde, W. S. u. J. M. O'Brien, XIX. int. Physiol. Congress, Montreal 1953



*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen  
(Direktor Prof. Dr. C. Korth)*

## **Phonographische Methodik für biologische Untersuchungen \***

(Unter besonderer Berücksichtigung der Registrierung hoher Frequenzen)

*Von Dr. Rolf Wirth-Solereder, Physik. Med. Mitarbeiter*

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 10. Dezember 1956

Lebensäußerungen sind oftmals mit Lautäußerungen verbunden, deren Erforschungen für die Biologie vielfach von Interesse ist, so beschäftigt sich z. B. der Mediziner mit Herztönen, der Zoologe mit den Lautäußerungen der Tiere. Die Beschreibung von Lautäußerungen ist zur Charakterisierung derselben nicht ausreichend, wohl kann, um nur ein Beispiel zu nennen, der Vogelruf phonetisch beschrieben, oder der Gesang in Noten gesetzt werden, für exakte Untersuchungen sind aber andere Kriterien zu fordern: So ist z. B. die Schaffung einer Vergleichsmöglichkeit von Bedeutung, ferner ist zur Objektivierung der Lautäußerung deren Meßbarkeit notwendig. — Eine wissenschaftlich exakte Methode bietet uns die Phonographie. Man versteht darunter die Aufzeichnung von Schallwellen als Kurve, das akustische Phänomen wird optisch interpretiert.

Im Rahmen dieser Arbeit soll auf eine Registrieranordnung hingewiesen werden, die eine physikalische exakte Darstellung ergibt, einfach durchführbar ist, kurz gesagt, sich bei unseren verschiedenartigsten elektrophysiologischen Versuchen bestens bewährt hat.

Das Ideal für Untersuchungen über Lautäußerungen ist sowohl die akustische, als auch die optische Registrierung, man hat dann die Möglichkeit „zur Musik die Partitur“ zu lesen (siehe Abb. 1).

Von den interessierenden Lautäußerungen wird aus den vorgenannten Gründen zuerst eine „Tonkonserve“ angefertigt, damit die Möglichkeit besteht, jederzeit das Schallphänomen akustisch, sowie optisch zu reproduzieren. Zur Konservierung ist das Magnetton-Verfahren (Magnetophon) das Mittel der Wahl.

---

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Zur graphischen Aufzeichnung von akustischen Phänomenen gibt es praktisch zwei Methoden: Der Oszillograph (Schleifenoszillograph, Bändchenoszillograph, Kathodenstrahloszillograph) registriert die Frequenzen fortlaufend als Kurve, der Klangspektrograph dagegen gibt in einem Spektrum die Amplituden der einzelnen Frequenzen wieder. Da letztere Methode aber Spezialuntersuchungen vorbehalten bleiben muß, wenden wir uns Untersuchungen mittels Oszillographen zu.

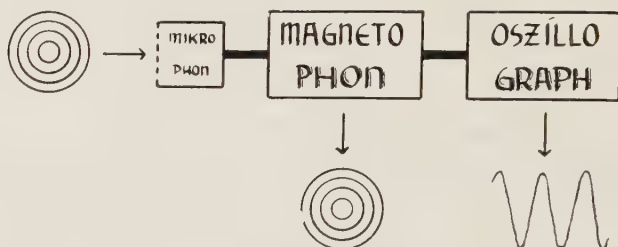


Abb. 1. Schema der Methodik bei phonographischen Untersuchungen. Die Druckschwankungen werden mittels des Mikrophons in elektrische Spannungsänderungen umgesetzt. Das Magnetophon konserviert das Phänomen, um es jederzeit wieder in Druckschwankungen zurückzuverwandeln und um es an den Oszillographen weiterzuleiten, der dieselben als Kurve fortlaufend registriert.

Wir unterscheiden Oszillographen mit photographischer Registrierung und sog. Direktschreiber, bei denen die Kurve sofort in Erscheinung tritt (Hebeldirektschreiber, Düsenschreiber).

Bei der Auswahl einer Registrierapparatur für phonographische Untersuchungen interessiert in erster Linie der Frequenzgang des Gerätes, d. h. inwieweit werden Schwingungen vom Mikrophon aufgenommen, an den Verstärker weitergegeben und mittels des Registriersystems aufgezeichnet. Der Bau von Verstärkern mit breitem Frequenzband verursacht heute keine großen Schwierigkeiten, ebenso entsprechen moderne Mikrophone den gestellten Anforderungen (50—10 000 Hz), das Hauptaugenmerk richtet sich auf die Leistungsfähigkeit des Schreibsystems in Bezug auf die Möglichkeit der Darstellung hoher Frequenzen. — Um aber sehr hohe Frequenzen zu registrieren, bedarf es einer großen Papiergeschwindigkeit. Dieselbe setzt eine erhebliche Schreibintensität (Licht- bzw. Flüssigkeitsintensität) voraus, um klare Kurven zu erhalten. Dies ist aber u. a. der kritische Punkt für die Aufzeichnung hoher Schwingungen. Außerdem sei darauf hingewiesen, daß bei stark gedehnten Kurven der Gesamteindruck, das Bild, verloren gehen kann.

Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, sei betont, daß jeder phonographischen Methodik Grenzen gesetzt sind. Bei der Betrachtung einer Kurve ist — allgemein ausgedrückt — zu berücksichtigen, unter welcher Voraussetzung und mit welchen Mitteln die Kurve entstanden ist.

Mittels der in jüngster Zeit entwickelten Düsenschreiber (Mingograph-Elmqvist Stockholm, Cardirex-Siemens-Reiniger, Erlangen) ist es möglich, Frequenzen bis 1000 Hz direkt darzustellen.

Bei unseren Untersuchungen benützen wir den „Mingograph 21“, den uns die Siemens-Reiniger-Werke, Erlangen in dankenswerter Weise zur Verfügung stellten.

Beim Mingographen 21 handelt es sich um einen 2 Kurvenschreiber, bei dem die Vorteile eines Direktschreibers mit einem Galvanometer sehr hoher Resonanzfrequenz gekoppelt sind. Ein äußerst dünner Tintenstrahl wird unter hohem Druck aus einer Glasdüse von  $10\ \mu$  lichter Weite gegen das Registrierpapier gespritzt. Die Düse selbst ist an einem Spezialgalvanometer befestigt. Einer der Verstärker ist mit Filterkreisen versehen, mit ihnen ist es möglich, den Schall in 6 verschiedenen Frequenzkanälen zu registrieren. Dieselben sind sog. Hochpaßfilter, die gestatten, daß alle Frequenzen unterhalb einer bestimmten Grenzfrequenz gedämpft, während alle Frequenzen darüber durchgelassen werden (siehe Abb. 2).

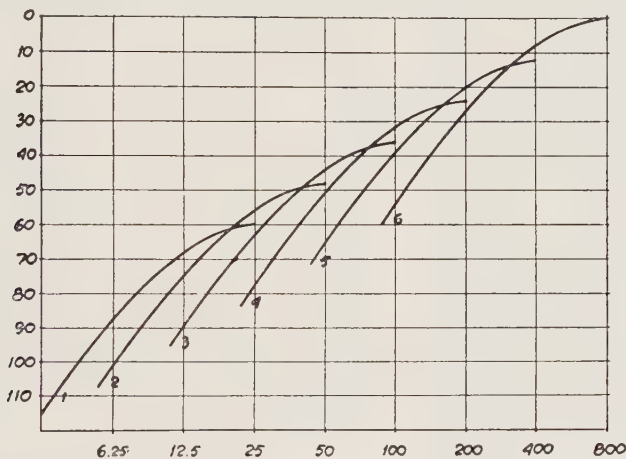


Abb. 2. (Werkzeichnung Siemens-Reiniger). Frequenzgang für die sechs Kanäle beim Mingographen 21. Die Konstruktion des Verstärkers ist derart, daß mit zunehmender Frequenz die Verstärkung größer wird.

Mittels dieser Anordnung ist es möglich, eine sog. Frequenzanalyse zu betreiben, die Kurven, die ein Frequenzgemisch darstellen, auf ihre einzelnen Frequenzen hin zu untersuchen (siehe Abb. 3).

Das Registrierpapier kann mit einer Geschwindigkeit von 2,5, 5,0 und 10,0 cm/sec transportiert werden\*.

Wie schon oben ausgeführt, ist es mit dem Düsenschreiber möglich, Frequenzen bis etwa 1000 Hz zur Darstellung zu bringen. Da aber im Hörbereich noch erheblich höhere Frequenzen vorkommen, bedienen wir uns bei deren Darstellung eines Kunstgriffes:

Die zu untersuchende Lautäußerung wird prinzipiell auf ein Magnetophon mit hoher Bandgeschwindigkeit (19cm/sec) aufgenommen. Spielt man dieses Band mit der halben Aufnahmegeschwindigkeit ab, so setzt

\* Herrn Dipl.-Ing. Gaedcke SRW sei für seine Beratung bestens gedankt.



man damit sämtliche Frequenzen 2:1 um, d. h. die gleiche Anzahl von Schwingungen treffen nun in der doppelten Zeit auf unser Ohr. Spielt man die Originalaufnahme mit  $\frac{1}{4}$  der Aufnahmegeschwindigkeit ab, so verfügt man über eine Umsetzung von 4:1. Mit den handelsüblichen Ge-

räten ist jedoch eine Umsetzung von 4:1 oder noch höher nicht möglich. Man kann dies dennoch leicht bewerkstelligen, indem man die Wiedergabe 2:1 auf ein Band mit 19 cm/sec überträgt und dieses Band mit 9,5 cm/sec wiedergibt oder mittels des Mingographen zur Aufzeichnung bringt. Dieser Vorgang läßt sich beliebig wiederholen, man hat damit die Möglichkeit auch Frequenzen weit über 1000 Hz zu registrieren und phographisch nachzuweisen (siehe Abb. 4).

Bei der Umsetzung von 2:1 wird die Gesamtkurve doppelt so lang. Das gleiche ist auch zu erreichen, wenn man die Originalaufnahme mit der doppelten Papiergeschwindigkeit zur Darstellung bringt. Beide Kurven unterscheiden sich jedoch grundsätzlich: Bei der umgesetzten Kurve sind im Gegensatz zu der lediglich gedehnten Kurve auch höhere Frequenzen abgebildet, während langsamere Schwingungen nicht mehr zur Darstellung kommen, da sie nun außerhalb des Frequenzbereiches eines Kanales liegen.

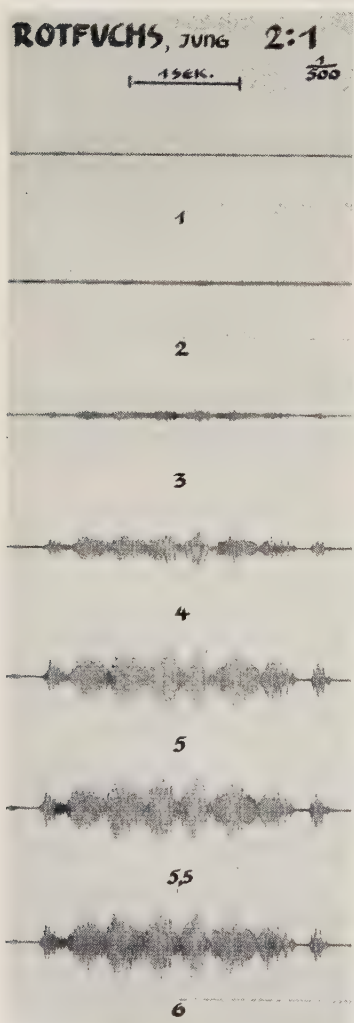


Abb. 3. Frequenzanalyse der Lautäußerung eines jungen Rotfuchses (gemeinsame Untersuchungen mit Dir. Dr. Seitz, Tiergarten Nürnberg). Die gleiche Lautäußerung wurde mittels der verschiedenen Frequenzkanäle registriert. Kanal 5,5 registriert eine sog. gehörsähnliche Kurve. Bezüglich der Umsetzung 2:1 siehe unten. Es ist u. a. ersichtlich, daß es sich vorwiegend um hohe Frequenzen handelt.

Es erscheint schließlich notwendig kurz auf die praktischen Versuche einzugehen. Der prinzipielle Vorgang ist bereits in der Abb. 1 veranschaulicht. Der Ausgang des Bandgerätes wird an den Eingang des Mingographen geschaltet, wobei auf die richtige Polung zu achten ist. Um die Möglichkeit der jederzeitigen Reproduktion, der Frequenzumsetzung, sowie des Vergleiches zwischen Ton und Kurve zu haben, ist es notwendig, eine technisch einwandfreie Tonbandaufnahme herzustellen. Um eine

Beeinträchtigung durch Wechselströme zu vermeiden, ist jedes Gerät einzeln an Wasserleitung zu erden. Das abgeschirmte Mikrophonkabel soll eine Länge von ca 10 m möglichst nicht überschreiten. Weitere Störungen können durch andere elektrische Geräte, schadhafte Schalter, schlecht-sitzende Glühlampen bedingt sein, so daß deren Abschaltung oftmals notwendig erscheinen kann. Auf gutsitzenden Schluß aller Kontakte ist zu achten. Man muß in jedem Falle versuchen, durch Änderung der Lage der Geräte, sowie deren Zuführungen, die günstigsten Aufnahmebedingungen zu erhalten. Außer den elektrischen Störungsquellen sei aber auch auf

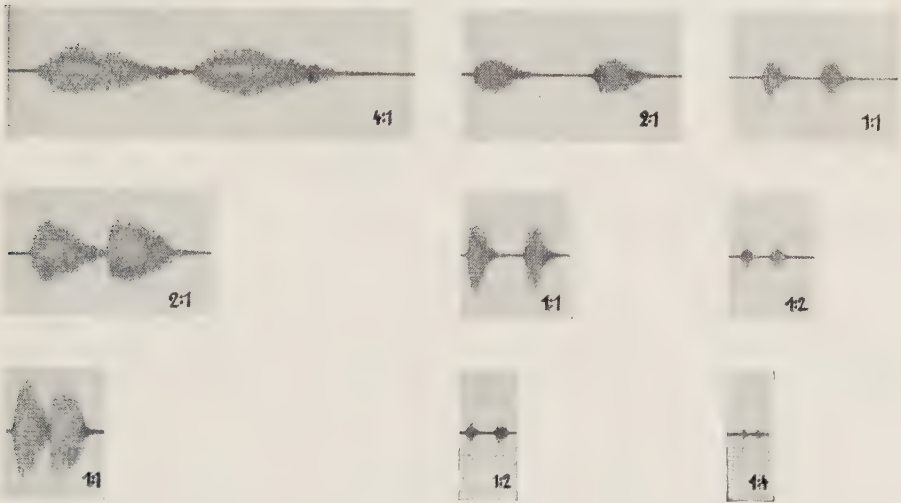


Abb. 4. Hundegebell (Dackel) bei verschiedenen Frequenzumsetzungen mittels des Magnetophons. Papiergeschwindigkeit 2,5 cm/sec. Kanal 5,5 gehörsähnlich.

Nebengeräusche hingewiesen, die bei der Mikrophonaufnahme leicht mit erfaßt werden. Die Aufnahme von Schall kann ferner auch durch Echo-Phänomene beeinträchtigt werden. Um Übersteuerungen zu vermeiden, wird zweckmäßigerweise zwischen Bandgerät und Mingographen ein Widerstand, am besten in Form eines Stufenpotentiometers geschaltet. — Der Mingograph soll erst etwa eine halbe Stunde nach der Einschaltung benutzt werden, wichtig ist es außerdem zu beachten, daß die Schreibflüssigkeitsflasche nicht völlig entleert werden darf. — Allgemein braucht wohl nicht erst betont zu werden, daß eine sofortige Beschriftung der Bänder, bzw. der Phonogramme notwendig ist, dabei ist besonders die Band- und Registriergeschwindigkeit, sowie Frequenzumsetzungen zu vermerken, ebenso wie ein Hinweis über Einzelempfindlichkeit, Wahl des Kanales für die spätere Beurteilung von Aufnahmen unerlässlich ist.

Es kann nicht auf alle Fehlermöglichkeiten eingegangen werden, da sie von Fall zu Fall zu verschieden sind. Eine Einarbeitung in die Methodik der Phonographie ist unerlässlich.

Abschließend sei auf die Geduld verwiesen, die man im hohen Grade besitzen muß, um z. B. bei Tierlauten, die Lautäußerung überhaupt einmal, zum anderen einwandfrei zu erhalten und zur Darstellung zu bringen.

### *Zusammenfassung*

Es wurde eine exakte phonographische Methodik dargestellt unter besonderer Berücksichtigung der Registrierung hoher Frequenzen. Sie hat die Aufgabe, den flüchtigen Gehörseindruck als Dokument festzuhalten, ist also die Übertragung eines akustischen Phänomens auf das optische Gebiet. Als Registriergerät wurde ein Mingograph 21 beschrieben und empfohlen. Auf die Möglichkeit einer sog. Frequenzumsetzung mittels des Magnetophons, zur Erweiterung des Frequenzbereiches wurde hingewiesen. Fehlermöglichkeiten und Grenzen der Methodik wurden diskutiert, praktische Ratschläge gegeben. Schemas und Phonogramme sind beigelegt.

### *Summary*

This is a description of a precise phonographic method for recording high frequencies. In order to extend the range recorded by the oscillograph it is referred to the possibility to transpose the frequency by means of the magnetophon procedure. Practical recommendations are given.

### *Résumé*

Description d'une méthode phonographique exacte pour enregistrer les hautes fréquences. Pour élargir la capacité d'enregistrement de l'oscillographe on attire l'attention sur la possibilité de changement de fréquence au moyen du magnétophone. On donne aussi des conseils pratiques.

### **Schrifttum**

*Bohn, Reitzig* und *Ritzmann*, Elektrokardiographische Technik, 2. Auflage Erlangen — *Frank, O.*, Münch. Med. Wschr. **1904**: 953 — *Pohl, R. W.*, Mechanik, Akustik, Wärmelehre, Berlin 1942 — *Rein, H.*, Physiologie des Menschen, Berlin-Heidelberg 1947 — *Sauer, H.*, Zschr. Tierpsychol. **1954**: 11 — *Schmid, B.*, Zschr. vergl. Physiol. **12**, 1930 — *Weber, A.*, Phonokardiographie, Darmstadt 1956 — *Wirth-S., R.*, Sitzber. Physik. Med. Sozietät, Erlangen **77**, 1954.



*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

## **Über ein thermisch kompensiertes Manometer**

*Von H. Pieper und R. Wagner*

Mit 1 Abbildung

Eingegangen am 8. Januar 1957

In früheren Arbeiten untersuchte der eine von uns (R. Wagner<sup>11</sup>) bei uneröffnetem Thorax die Beziehungen zwischen den Atembewegungen — (als Ausdruck der Lungendehnung) — und dem Druck im rechten Ventrikel beziehungsweise in der Arteria pulmonalis. Während für die Druckmessung im Ventrikel erstmals Herzsonden in Anwendung gebracht wurden, deren Meßkopf an der Spitze der Sonde und somit an der Meßstelle im Ventrikel selbst gelegen war (R. Wagner<sup>10</sup>) und damit unter Vermeidung der sonst „wirksamen Flüssigkeitsmasse“ des Katheters registriertechnisch einwandfreie Ventrikelkurven erhalten wurden, ließ die Registrierung der Atmung noch zu wünschen über. Die Atmung wurde damals nur durch Registrierung des Thoraxumfanges beziehungsweise auch des Trachealdruckes aufgeschrieben. Um in weiteren zur Zeit laufenden Versuchen, über die später berichtet wird, quantitative Angaben über die Größe des Respirationsvolumens und auch über den mittleren Dehnungszustand der Lunge machen zu können, haben wir einen Plethysmographen gebaut, wie er zur Registrierung der Atemgröße und Atemlage von Versuchspersonen oder Tieren von E. Baß<sup>1</sup>, Binger, C. and J. St. Davis<sup>2</sup>, A. B. Dubois u. Mitarbeiter<sup>3</sup>, A. Fleisch<sup>4</sup>, K. Gollwitzer-Meier<sup>5</sup>, J. A. Greene u. H. C. Coggeshall<sup>6</sup>, J. S. Haldane and J. G. Priestley<sup>7</sup>, J. S. Haldane<sup>8</sup>, F. Verzár<sup>9</sup>, Wilson, W. H. and M. Hammouda<sup>14</sup> angewendet wurde. Die respiratorische Volumenänderung, die unter Benützung der im Plethysmographen auftretenden Druckschwankung verzeichnet wird, ist im Vergleich zum Gesamtvolumen des Plethysmographen, welcher das gesamte Versuchstier aufnehmen muß, sehr gering. Deshalb muß ein empfindliches Manometer verwendet werden. Bei länger dauernden Versuchen wirkt sich in bekannter Weise die vom Versuchstier abgegebene Wärme störend aus, indem sie entsprechend dem thermischen Verhalten des im Plethysmographen eingeschlossenen Gasvolumens zu einem für die Registrierung nicht erwünschten Druckanstieg im Plethys-

mographen führt. Man wird deshalb bisher gezwungen, besondere Maßnahmen zu möglichster Konstanterhaltung der Temperatur im Plethysmographenraum zu treffen. A. Fleisch verwendete eine Temperaturregung mittels Widerstandsthermometern und Ventilatoren und konnte die Temperatur in seinen Versuchen hierdurch bis auf  $0,05^{\circ}$  konstant halten. Bei dem von uns verwendeten Tierplethysmographen mit einem Inhalt von 120 l entspricht einer Temperaturerhöhung von  $1^{\circ}$  eine Volumszunahme von ca. 0,4 l. Solche Volumszunahme liegt also in der Größenordnung der zu registrierenden Respirationsvolumina der Versuchstiere (Hunde), beziehungsweise sie übertrifft bereits das zu erwartende Atemvolumen um ein Mehrfaches.

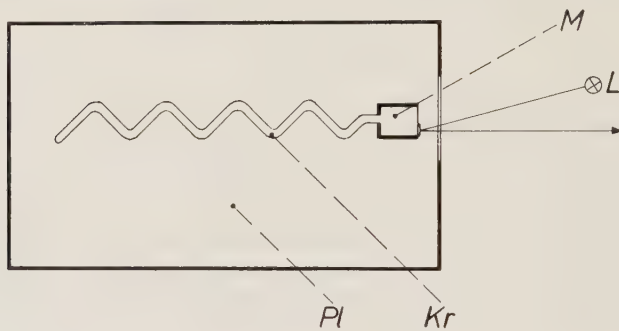


Abb. 1

Um bei Messungen dieser Art von Temperaturschwankungen im Plethysmographenraum möglichst unabhängig zu sein, gingen wir einen anderen Weg, als er von früheren Autoren hierzu beschritten wurde. Da unsere Methode nicht nur für Versuche wie oben beschrieben, sondern auch für andere Zwecke von Interesse sein kann, möchten wir im Folgenden eine kurze Beschreibung unserer Methode geben, wobei nur das Grundsätzliche hervorgehoben sei.

Wir benützten ein Membranmanometer M (siehe Abbildung), das sich im Plethysmographen Pl befindet. Seine Membranauslenkung kann z. B. durch ein Glasfenster des Kastens, in leicht aus der Schemazeichnung ersichtlicher Weise, registriert werden (L = Lichtquelle). Am hinteren Ende der Manometerkapsel ist ein Kompensationsraum Kr dicht angeschlossen, dessen Volumen so groß bemessen wurde, daß die mit den Membranauslenkungen verbundenen Volumänderungen im Kompensationsraum keine meßbaren Druckänderungen hervorrufen konnten.

Herrscht im Plethysmographenkasten und im Kompensationsraum bei Beginn des Versuches gleicher Druck, was durch kurzdauerndes Öffnen einer von außerhalb des Plethysmographenkastens bedienbaren Verbindung zwischen Pl und Kr (in der Abbildung nicht dargestellt) zu erreichen ist, so muß diese Druckgleichheit auch bei Temperaturänderungen erhalten bleiben, sofern die beiden Lufträume Pl und Kr hierbei immer gleiche Temperatur besitzen. Man muß nur dafür sorgen, daß der Wärmeüber-

gang, beziehungsweise der Temperatúrausgleich zwischen Plethysmographenraum und Kompensationsraum für den vorliegenden Zweck ausreichend schnell erfolgen kann. Hierzu verwenden wir ein dünnwandiges langes Kupferrohr als Kompensationsraum. Seine Oberfläche ist schwarz gebeizt und es läuft geschlängelt durch die ganze Länge des Plethysmographenkastens entlang dessen Wand, wobei aber ein Abstand von 1 cm von der Kastenwand eingehalten ist. Die schwarze Beizung der Oberfläche schafft eine günstige Albedo für raschen Wärmeaustausch und die Länge des Rohres gestattet es, unabhängig von etwa bestehenden Temperaturdifferenzen im Inneren des Kastens den Mittelwert der Temperatur zu erfassen. Ein kleiner Ventilator im Kasteninneren sorgt zusätzlich für eine Zirkulation der Luft und für eine gleichmäßige Verteilung der Wärme im Plethysmographen.

Durch die beschriebene Vorrichtung läßt sich erreichen, daß auch bei Temperaturänderungen von  $0,4^{\circ}\text{C}/\text{min.}$  noch keine merkliche Temperaturdifferenz und damit Druckdifferenz zwischen Plethysmographenraum und Kompensationsraum auftritt. Unsere Tierversuche zeigten, daß keine größeren Temperaturerhöhungen als  $0,1^{\circ}\text{C}/\text{min.}$  in Erscheinung traten. War also am Beginn des Versuches der Plethysmographenraum und der Kompensationsraum auf Druckgleichheit eingestellt worden, so blieb diese Druckgleichheit während des ganzen Versuches unabhängig von Temperaturschwankungen bestehen. Während so die atembedingten schnellen Druckschwankungen zur Volumsregistrierung benützt werden konnten, wurden die thermisch bedingten langsamen Druckschwankungen herauskompensiert und es wurde vor allem erreicht, daß die Nulllinie bei der Registrierung eingehalten und nicht durch thermische Einflüsse verlagert wurde. Insbesondere wo es sich um eine verlässliche Registrierung des mittleren Dehnungszustandes der Lunge, also der Atemmittellage handelt, ist solche Nullpunkt-Konstanz besonders wichtig.

Nur nebenbei soll erwähnt werden, daß bei Anwendung dieses Kompensationsverfahrens für andere Zwecke als jenem von uns verfolgten dafür Sorge getragen werden muß, daß die Frequenz der zu registrierenden Druckschwankungen zu der Frequenz der nicht zu registrierenden thermisch bedingten Druckschwankungen in einem geeigneten Zahlenverhältnis steht. Grundsätzlich ist es möglich nach dem bekannten Verfahren von *O. Frank*, die schnelleren Druckschwankungen aufzuschreiben, die langsameren aber nicht mitzuregistrieren, indem man das Manometersystem durch ein „seitliches Loch“ undicht macht. Dieses Verfahren war aber für unsere Bedürfnisse nicht anwendbar, da wir sonst mechanisch bedingte langsame Volumsschwankungen, wie sie durch Verschiebung der Atem-Mittellage auftreten, nicht hätten beobachten und registrieren können. Deshalb mußte eine besondere Methode ausgearbeitet werden, welche nur die thermisch bedingten langsamen Druckschwankungen eliminierte.

Druckänderungen im Plethysmographenraum, wie sie durch temperaturabhängige Änderungen der Wasserdampfspannung auftreten, werden selbstverständlich durch unser Verfahren nicht herauskompensiert. Diese spielten aber praktisch keine Rolle. Erstens haben die von uns als Versuchstiere verwendeten Hunde mit Ausnahme an den Pfoten keine Schweißdrüsen und geben nur wenig Wasser durch die Haut ab. Zweitens wurde die wasserdampfreiche Lungenluft durch eine Trachealkanüle aus dem Plethysmographenraum ins Freie geleitet.



Drittens läßt sich eine Zunahme der Wasserdampfspannung dadurch verhindern, daß man in den Plethysmographenraum eine Schale mit einem geeigneten Wasserdampfabsorbens aufstellt und die vom Ventilator im Tierraum bewegte Luft darüberstreichen läßt.

Über das Grundsätzliche hinaus, das hier beschrieben wurde, soll noch erwähnt werden, daß wir zur Registrierung ein elektrisches Membran-Manometer in Anwendung brachten, welches nach dem Prinzip des Differentialtransformators *E. Wetterer*<sup>12</sup>, *E. Wetterer* u. *H. Pieper*<sup>13</sup> funktioniert. Seine Eigenfrequenz war 600 Hz, sein log. Dekrement 0,25.

### *Zusammenfassung*

Es wird eine Methode beschrieben, welche bei Registrierung schneller Druck- und Volumsschwankungen gleichzeitig vorhandene langsame, thermisch bedingte Druck- und Volumsschwankungen herauszukompensieren gestattet, so daß die Letzteren nicht mit zur Aufschrift kommen.

### *Summary*

This is a description of a method which allows the registration of the rapid fluctuations of pressure and volume without interference by slow fluctuations of pressure and volume caused by heat.

### *Résumé*

On décrit une méthode qui permet de compenser lors de l'enregistrement des variations rapides de pression et de volume, des variations lentes de volume et de pression causées par la température, qui ainsi n'apparaissent pas sur l'enregistrement.

### **Schrifttum**

- 1 *Baß, E.*, Zschr. exper. Med. **43** (1924): 223 — *ders.*, ebda. **44** (1925): 463 — *ders.*, ebda. **46** (1925): 47 — 2 *Binger, C.* and *J. St. Davis*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **25** (1928): 607 — 3 *Dubois, A. B.*, *St. Y. Betelho, G. N. Bedell, R. Marshal* u. *J. H. Comroe jr.*, J. clin. Invest. **35** (1956): 322 — *Dubois, A. B.*, *St. Y. Betelho* u. *J. H. Comroe jr.*, J. clin. Invest. **35** (1956): 327 — 4 *Fleisch, A.*, Neue Methoden zum Studium des Gasaustausches und der Lungenfunktion VEB, Leipzig 1956 — 5 *Gollwitzer-Meier, K.*, Biochem. Zschr. **151** (1924): 54 — 6 *Greene, J. A.* and *H. C. Coggeshall*, Arch. Int. Med. **52** (1933): 44 — 7 *Haldane, J. S.* and *J. G. Priestley*, J. Physiol. **32** (1905): 225 — 8 *Haldane, J. S.*, Respiration, London, Humphrey Milford, Oxford University Press 1922 — 9 *Verzár, F.*, Pflügers Arch. Physiol. **232** (1933): 322 — 10 *Wagner, R.*, Zschr. Biol. **92** (1931/32): 54 — 11 *Wagner, R.* u. *H. Häusler*, Zschr. Biol. **92** (1932): 579 — *Wagner, R.* u. *R. Bayer*, Zschr. Biol. **94** (1933): 92 — *dies.*, Zschr. Biol. **95** (1934): 341, 359 — 12 *Wetterer, E.*, Zschr. Biol. **101** (1943): 332 — 13 *Wetterer, E.* u. *H. Pieper*, Zschr. Biol. **105** (1952): 49 — 14 *Wilson, W. H.* and *M. Hammouda*, J. Physiol. **66** (1928): VI — *dies.*, **74** (1932): 81

Aus dem Physiologischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Lueken \*)

## Die Nebennieren des Goldhamsters im Winterschlaf und bei anderen Aktivitätszuständen

Von Paul Raths und Wolfgang Schulze

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 4. Februar 1957

Eine Reihe von Beobachtungen am Energiewechsel, Blutzucker, Blutbild, an der Herztätigkeit, am Catechol- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren usw. bei Winterschläfern (vergl. Herter 1956, Eisentraut 1956) deuten auf eine plötzliche Aktivierung der Nebennierenrinde und des sympathoadrenalen Systems beim Vorgang des Erwachens hin. Wir versuchten daher solche Funktionssteigerungen mit histologischen Methoden nachzuweisen und wählten als Versuchstier den Goldhamster, der wegen seiner Artverwandtschaft und der weitgehenden Ähnlichkeit verschiedener Eigentümlichkeiten des Winterschlafes mit unserem bisherigen Versuchstier, dem Feldhamster (*Cricetus cricetus* L), gut vergleichbar ist. Zur Beurteilung des Funktionszustandes der Nebennieren im Winterschlaf, nach dem Erwachen oder nach Belastung durch Kältenarkose im Vergleich zum normalen Wachzustand wurden die einzelnen morphologischen Anteile der Rinde und des Marks mit verschiedenen Färbemethoden, durch Bestimmungen der Breite oder der Flächengröße gewisser Bezirke und mit Hilfe von Zellkernmessungen untersucht.

### Methodik

Die Goldhamster (*Mesocricetus auratus* Waterhouse) wurden in 4 Gruppen eingeteilt: 1. 6 Tiere, die im Winterschlaf (WS) getötet wurden. 2. 4 Tiere, die nach dem Erwachen (EWS), und zwar  $\frac{1}{2}$  Std. nach Erreichen der normalen Körpertemperatur untersucht wurden. 3. 6 Goldhamster, deren Nebennieren (NN) in Kältenarkose (KN) untersucht wurden. 4. 6 Kontrolltiere (Normaltiere), die bei  $+18^{\circ}$  gehalten und am Winterschlafen gehindert wurden. — Das Geschlechtsverhältnis war bei allen Gruppen gleich. Die Tiere waren ausgewachsen, da das durchschnittliche Alter 5,4 Monate, das des jüngsten Tieres 2, das des ältesten 9 Monate betrug (vgl. Kittel 1952). Die Untersuchungen er-

---

\* Mit freundlicher Unterstützung des Zoologischen Instituts der Universität.

streckten sich von Ende November bis Ende Februar (1 WS-Tier im April). Um die jahreszeitlichen Einflüsse möglichst gleichartig zu gestalten, verteilten wir die Tiere jeder Versuchsreihe gleichmäßig über die gesamte Zeitspanne. Die Gruppen 1, 2, 3 wurden bei einer Außentemperatur von  $-1$  bis  $+13^{\circ}$  gehalten. Die Tötung der WS- und EWS-Tiere erfolgte 2—4 Tage nach Beginn einer Schlafperiode. Da während des Winters viele Schlafperioden in kurzen Abständen aufeinanderfolgten, wurde die gesamte WS-Dauer bis zum Tötungstag durch Addition der einzelnen Schlafzeiten errechnet. Die EWS-Hamster wurden durch Berühren geweckt. Die KN erreichten wir durch gewaltsame Unterkühlung in einer von Eis umgebenen Kupferröhre innerhalb 1—3 Std. ohne Anwendung eines zusätzlichen Narkotikums; dabei sank die Körpertemperatur auf  $10-7^{\circ}\text{C}$  ab. — Bei allen Tieren wurde Anfang Dezember und das zweite Mal am Tötungstag das Körpergewicht bestimmt.

Beide NN wurden sofort nach der Exstirpation vom Fettgewebe befreit und gewogen. Die linke Drüse wurde zur Lipoidfärbung und Zellkernmessung in 10 %igem, neutralisiertem Formol fixiert und in Gefrierschnitte von  $7,5\ \mu$  Stärke zerlegt. Die rechte kam zur Fixation in Orth'sches Gemisch, wurde nach der Wässerung in Müller'scher Flüssigkeit nachchromiert und dann über eine Optalreihe entwässert. Zur Darstellung der beiden Arten von Markzellen wurden die Paraffinschnitte von  $5\ \mu$  Dicke weiter nach der Methode von *Bänder* (1950, 1954) behandelt. Für alle Nachweise benutzten wir jeweils 10—20 der mediansten Schnitte.

Nach Ansicht vieler Autoren (*Jakobij* 1935, *Tonutti* 1942 und *Tonutti* und Mitarb., *Benninghoff* 1949, *Pflugfelder* 1950, *Krantz* 1951, *Wüstenfeld* 1955) soll die Größe des Kernes Rückschlüsse auf die Zellfunktion zulassen. Eine Volumenzunahme des Nucleus einer Drüsenzelle dürfte demnach als Zeichen gesteigerter Sekretionstätigkeit bzw. zumindest als Antwort auf die Ausschüttung von anregenden Hormonen (z. B. Corticotropin) gedeutet werden. Daher wurden mit dem Zeiss-Schraubenokular-Mikrometer bei einer 1350-fachen Vergrößerung nach Haemalaunfärbung die Zellkerndurchmesser bestimmt. Bei jeder NN wurden 200 Markkerne und 200 Kerne vom äußeren Drittel der Zona fasciculata gemessen. Dies genügt nach *Tonutti* (1942) und *Kracht* und *Spaethe* (1955) zur Beurteilung des Funktionszustandes der Rinde. Fasciculata- und Markkerne sind bei *Mesocricetus* rund, vereinzelte ovoide wurden nicht berücksichtigt. Aus den Meßwerten gewannen wir nach der Methode von *Jakobij* (1935) Variationskurven, wobei sich eine Klasseneinteilung mit  $0,4\ \mu$  Abstand als zweckmäßig erwies (vergl. *Fülöp* 1952, *Halasz* und *Szöllösy* 1953, *Kracht* und *Spaethe* 1955, *Spanio* 1934, *Wüstenfeld* 1955). Die Signifikanz der Unterschiede der berechneten Mittelwerte wurde nach dem t-Test von „Student“ errechnet. Mittelwertsangaben wurden mit dem zugehörigen mittleren Fehler und der Standardabweichung ( $\sigma$ ) versehen. Die Breite der Zona glomerulosa bestimmten wir als Durchschnittswerte mehrerer Messungen mit dem Schraubenokular-Mikrometer an Gefrierschnitten. — Zum Lipoidnachweis benutzten wir die Färbemethode mit alkoholischer Sudan-III-Lösung nach *Daddi* und mit kolloidaler Sudan-III-Lösung nach *Romeis* mit  $\frac{1}{2}$ -, 2- und 4-stündiger Färbedauer. — Bei der *Bänderschen* Methode wurden die Schnitte wie folgt gefärbt: 1. Altmann'sche Granulafärbung: Dabei färbten sich Randzellgruppen des Markes (Inseln) gelb, das Zentralmark rot an. 2. Original-Mallory-Färbung: Die Randinseln färbten sich gelblich-grün, die übrigen Markzellen blauviolett an. 3. Mallory-Färbung mit verlängerten Färbezeiten (Säurefuchsin 45, Phosphormolybdänsäure 6, Mallory-Gemisch 6 min.): Die Randinseln erschienen gelblich-grün, das Zentralmark rot-violett. 4. Haemalaun-Eosin-Färbung. 5. Beurteilung ungefärbter, nur chromierter Präparate. Der färberische Unterschied der beiden Zellarten geht nach *Bänder* auf eine verschiedene kolloidchemische Zusammensetzung der adrenalin- und noradrenalin-produzierenden Zellen zurück. Bei der Chromierung werden die Chromsalze durch die Catechole reduziert und belegen die Zellkolloide. Da diese verschieden sind, ergeben sich un-



terschiedliche Farbreaktionen (pikrinophile und fuchsinophile Zellen). — Zur Feststellung des Verhältnisses zwischen den beiden Markzellarten wurden die 10 mittelsten Schnitte mit einem Zeichenprisma (Schott-Jena) gezeichnet und anschließend planimetriert.

### Ergebnisse

Das NN-Gewicht zeigt bei allen Gruppen keine deutlichen Beziehungen zum Körpergewicht. Auch eine Abhängigkeit vom Funktionszustand konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Bei einer Zusammenfassung ergaben sich, unabhängig vom Geschlecht, folgende durchschnittliche Werte des absoluten NN-Gewichts:

Normale: 0,0289 g WS: 0,0257 g EWS: 0,0265 g KN: 0,0265 g. Faßt man die Gewichte nur nach Geschlechtern zusammen, so ergeben sich für die 13 Männchen 0,0276, für die 9 Weibchen 0,0260 g. Bei der Mittelberechnung der relativen NN-Gewichte ergibt sich eine noch größere Streuung. Wir fanden für die einzelnen Gruppen ohne Rücksicht auf das Geschlecht folgende Zahlen: Normale: 0,0402 g %, WS: 0,0388 g %, EWS: 0,0397 g %, KN: 0,0388 g %. Bei einer Zusammenfassung nach Geschlechtern erhält man hier für Männchen: 0,0416, für die Weibchen: 0,0382 g %. Die relativen und absoluten Gewichte der Männchen scheinen etwas größer zu sein als die der Weibchen. Ebenso sind die Werte der WS-Tiere niedriger als die der Normalen. Infolge der geringen Zahl der Goldhamster lassen sich aber die beobachteten Unterschiede statistisch nicht sichern.

Die Kernmessungen ergaben innerhalb der Versuchsgruppen eine gewisse Streuung der Variationspolygone der einzelnen Tiere, die überdies zum Teil durch Plateaubildungen und Zweigipfligkeit ausgezeichnet waren. Die Verteilungskurven der Normalen und der WS-Tiere erwiesen sich noch am ehesten als symmetrisch und auch gleichartig in ihrer Variationsbreite. Wir faßten sämtliche Messungen einer Tiergruppe zusammen und stellten neue Variationskurven auf, die aus je 1200 (bei EWS 800) Einzelmessungen bestanden. Diese Maßnahme scheint uns gerechtfertigt, weil die Tiere einer Versuchsgruppe unter gleichen Bedingungen gehalten wurden und gewisse individuelle, zum Teil konstitutionell bedingte, Unterschiede sowieso in Kauf genommen werden müssen. Die Zusammenfassung zeigt auch in gleicher Weise wie die Kurven der Einzeltiere die allgemeine Tendenz der Kernveränderungen an, wenn auch die Variationsbreite dadurch vergrößert und die Unterschiede abgeschwächt werden. Diese neuen Polygone sind alle eingipflig und annähernd symmetrisch (Abb. 1). Für die Zona fasciculata erhält man folgende mittlere Durchmesser: Normale  $6,395 \pm 0,033 \mu$  ( $\sigma \pm 1,152$ ), WS:  $6,143 \pm 0,048 \mu$  ( $\sigma \pm 1,668$ ), EWS:  $6,44 \pm 0,055 \mu$  ( $\sigma \pm 1,563$ ), KN:  $6,67 \pm 0,037 \mu$  ( $\sigma \pm 1,294$ ). Der t-Test nach Student ergibt, daß während des WS die Fasciculatkerne gegenüber allen Versuchsgruppen signifikant verkleinert sind ( $P < 0,27 \%$ ). Im EWS erreichen sie die Größe der wachen Normaltiere, überschreiten sie aber nicht signifikant. Durch die Kältebelastung nehmen die Kerndurchmesser im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant zu ( $P < 0,27 \%$ ). Im EWS wird daher die Rinde aktiviert, jedoch nicht in

dem gleichen Maße wie bei KN. Im ganzen lassen sich die Kerngrößen der Fasciculata in folgender Reihe ordnen: WS < Normale = EWS < KN.

Im Mark ist die Variationsbreite der Kerndurchmesser größer als in der Rinde (Abb. 1). Nach der Zusammenfassung aller Messungen jeder einzelnen Tiergruppe wurden folgende Mittelwerte errechnet: Normale:  $7,68 \pm 0,057 \mu$  ( $\sigma \pm 1,966$ ), WS:  $7,33 \pm 0,053 \mu$  ( $\sigma \pm 2,203$ ), EWS:  $8,09 \pm 0,077 \mu$  ( $\sigma \pm 2,177$ ), KN:  $8,14 \pm 0,057 \mu$  ( $\sigma \pm 1,975$ ). Der Unterschied der Schläfer gegenüber allen anderen Gruppen ist gesichert ( $P < 0,27\%$ ), und während des EWS nehmen die Durchmesser auch gegenüber dem normalen Wachzustand signifikant zu ( $P < 0,27\%$ ). Durch EWS wird das NN-Mark im Gegensatz zur Rinde im gleichen Ausmaße aktiviert wie durch Kältebelastung. Es läßt sich demnach folgende Reihe aufstellen: WS < Normale < EWS = KN.

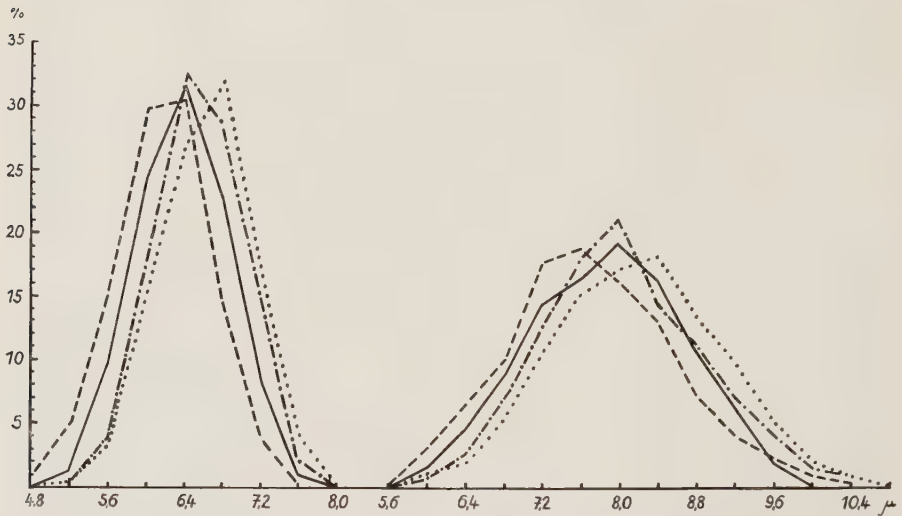


Abb. 1. Variationspolygone der Zellkerndurchmesser. Linke Kurvenschar: Zona fasciculata; rechte Kurvenschar: Mark. — wache Normaltiere, — — — WS-Tiere, - - - - EWS-Tiere, ..... Kn-Tiere.

Das gleiche Bild gewinnt man aus der Betrachtung der Variationskurven. Die Kurven der Rinden- und Markkerne sind bei den KN-Tieren am stärksten nach rechts, zur Seite der größten Kerndurchmesser, bei WS-Hamstern dagegen deutlich nach links, zur Seite der kleinen Durchmesser, verschoben.

#### Die Struktur der NN-Rinde

Der Aufbau der Rinde entspricht den von Deane und Lyman (1954) vom Goldhamster dargestellten Bildern.

In der Zona glomerulosa, der äußersten Rindenschicht, lassen sich bei allen Gruppen reichliche Mengen Lipoidtröpfchen nachweisen. Eine subjektive Beurteilung dieser Mengen ergibt die nachstehende Reihenfolge: WS = EWS < Normale < KN. — Die Breitenmessungen der Zone führten zu folgenden Durchschnittswerten: Normale:  $49,2 \mu$ ,

WS: 61,1  $\mu$ , EWS: 59,6  $\mu$ , KN: 50,0  $\mu$  und zur Aufstellung der Reihenfolge: WS = EWS > KN = Normale.

Für die Realität dieser Breitenzunahme der Glomerulosa im WS gegenüber dem normalen Wachzustand spricht, daß die Breite der Zone bei Schläfern mit wachsendem Körpergewicht deutlich abnimmt, während sie bei den Normaltieren mit dem Körpergewicht ansteigt (Abb. 2), und, daß die Abnahme des Körpergewichtes und die Breitenzunahme der Glomerulosa bei den einzelnen Tieren im Laufe des Winterschlafs miteinander gehen (Abb. 3).

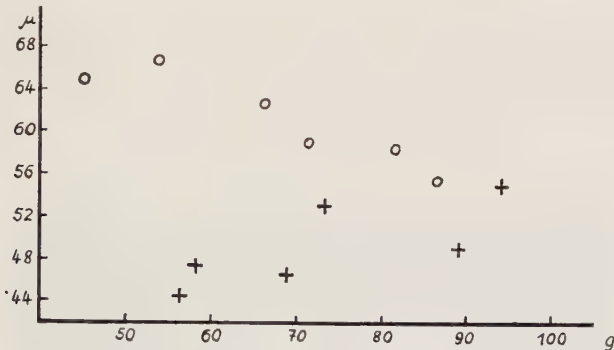


Abb. 2. Die Beziehungen zwischen Glomerulosabreite in  $\mu$  (Ordinate) und Tiergewicht in gr (Abszisse). 0 Winterschlaf, + normaler Wachzustand.

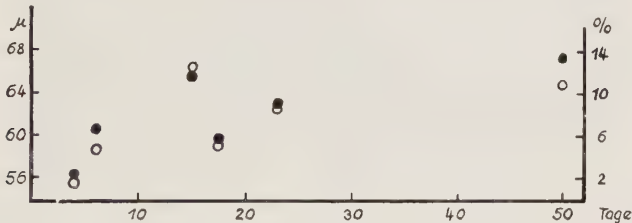


Abb. 3. Vergleich der Beziehungen zwischen Winterschlafdauer und relativer Abnahme des Körpergewichtes • bzw. Zunahme der Glomerulosabreite (0). Abszisse: WS-Dauer in Tagen. Ordinate links: Glomerulosabreite in  $\mu$ . Ordinate rechts: Körpergewichtsverlust in ‰ des Ausgangsgewichtes.

Die Glomerulosa ist mit der Fasciculata durch eine Übergangs- oder Transitionalzone (Knigge 1954, 1955) verbunden, die Elemente beider Nachbargebiete enthält. Sie ist bei Normalen als ungefärbter schmaler Streifen erkennbar und auch im WS nachweisbar. Bei KN-Tieren fanden wir sie manchmal, nach EWS nie.

Die Zona fasciculata zeigt in ihren mittleren Partien die bekannte säulenförmige Anordnung der Zellen. In allen Fällen ist die Lipidfärbung nur diffus. Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen wurden nicht festgestellt. Der Säulenaufbau ist im WS undeutlich, bei EWS- und KN-Goldhamstern etwas ausgeprägter als bei Normalen.

Die Zona reticulata ist von der Fasciculata nicht scharf abgrenzbar. Sie ist bei den Weibchen etwas schmaler, kompakter und vom Mark



besser abgegrenzt als bei den Männchen. Sie enthält sowohl tröpfchenförmige als auch diffuse sudanophile Substanzen. Bei Normalen und EWS-Tieren herrscht deutlich die Tröpfchenform vor, im KN sind beide Zustände etwa zur Hälfte nebeneinander zu finden, im WS dominieren die diffusen Lipotide, die Tröpfchen sind fast verschwunden. Dafür findet man bei allen winterschlafenden Goldhamstern gelbbraune kompakte Pigmente, die viele Zellen ganz ausfüllen.

Eine sogenannte X-Zone konnten wir niemals feststellen.

#### Die Markstruktur (Abb. 4)

Das Mark enthält in allen Fällen zwei Zelltypen, die sich schon am chromierten HE-Schnitt unterscheiden lassen. Der eine findet sich in Form von grob granulierten, meist schwächer chromierbaren und pikrinophilen Randinseln, der andere als fuchsinophiles Zentralmark von stärkerer

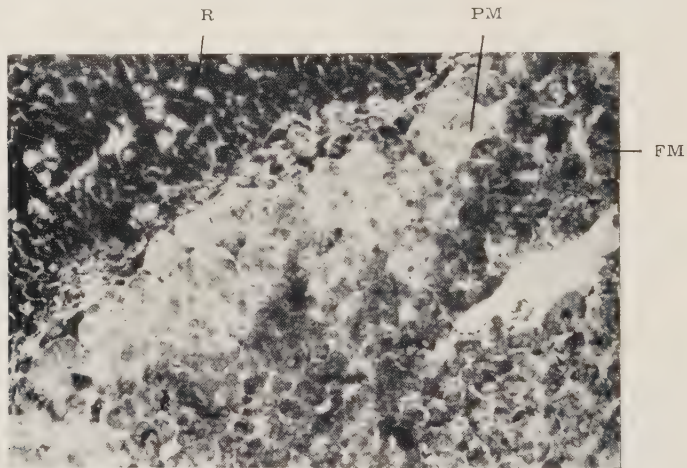


Abb. 4. Ausschnitt aus dem Nebennierenmark, Färbung nach Bänder. Vergr. 128 x.  
R = Rinde, PM = pikrinophiles Inselmark, FM = fuchsinophiles Zentralmark.

Phäochromie und feinerer Granulation (Abb. 4). Die Chromierbarkeit ist bei den NN der Normaltiere und der Schläfer innerhalb beider Markgewebe gleichmäßiger und intensiver als bei KN- und EWS-Hamstern. Bei den zwei letzten Gruppen nimmt die Affinität zu Chromsalzen besonders bei den zentral gelegenen Zellen stark ab, teilweise treten völlig chromfreie Zellgruppen auf. Ähnliche Unterschiede der Chromierbarkeit findet man in den Randinseln. —

Die Anordnung der pikrinophilen Inseln und des fuchsinophilen Marks entspricht der Verteilung von fluoreszierenden Randgebieten und nicht-fluoreszierendem Zentralgewebe, wie sie Eränkő (1955) mit anderen Methoden beim Goldhamster fand (Abb. 5).

Nach Planimetrierung erhielten wir — unter Abzug der Gefäße — für die Markfläche folgende Durchschnittswerte: Normale:  $5.977 \mu^2$ , WS:  $4.686 \mu^2$ , EWS:  $5.883 \mu^2$ , KN:  $5.686 \mu^2$ . Man sieht, daß eine Schrumpfung

des Markgewebes im WS wahrscheinlich ist. Stellt man die gemittelten Zahlen der pikrinophilen Flächen einander gegenüber, so zeigt sich folgendes Bild: Normale:  $1.445 \mu^2$ , WS:  $1.172 \mu^2$ , EWS:  $1.275 \mu^2$ , KN:  $1.426 \mu^2$ . Die Vergrößerung der pikrinophilen Fläche im EWS gegenüber dem WS ist demnach weit geringer, als die Vergrößerung der Gesamtmarkfläche im EWS, die daher wohl vorwiegend durch eine Schwellung der fuchsinophilen Substanz verursacht wird. Zwischen der absoluten und relativen Größe der pikrinophilen bzw. fuchsinophilen Markfläche und der Gesamt-WS-Dauer beim Einzeltier ergaben sich keine eindeutigen Beziehungen. Die pikrinophile Fläche in Prozent der Gesamtfläche des Markes betrug im Durchschnitt bei den Normaltieren 25,4 %, bei WS-Tieren 24,8 %, bei EWS-Tieren 22,7 % und bei KN 25,3 %. Die Werte der einzelnen Tiere variierten zwischen 15,9 und 34,7 %. Aus einem Vergleich zwischen dem Verhalten der Zellkerngrößen und den pikrinophilen bzw. fuchsinophilen Markflächen kann mit einigem Vorbehalt entnommen werden, daß bei der Gruppe der WS-, EWS- und KN-Tiere einer Größenzunahme der Markkerne auch ein Anwachsen der Flächen der beiden Markarten entsprach. Dieser Befund deutet wohl auf einen Zusammenhang zwischen dem Funktionszustand des Markes und seinem Gehalt an pikrinophiler und fuchsinophiler Substanz hin.

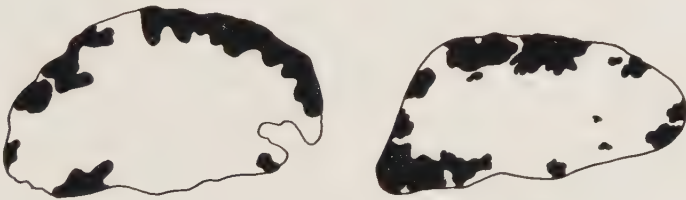


Abb. 5. Verteilung des Insel- und Zentralgewebes im Nebennierenmark. Links: nach Bänderscher Färbung; schwarz: pikrinophile Inseln; weiß: fuchsinophiles Gewebe. Rechts: nach Eränkő 1955; schwarz: fluoreszierende, vorwiegend Noradrenalin enthaltende Inseln; weiß: nicht fluoreszierendes, vorwiegend adrenalinhaltiges Gewebe.

Im Gegensatz zu den Normalen und WS-Tieren zeigen sich in den Markzellen nach EWS vereinzelte, in denen bei KN sehr zahlreiche Vakuolen. — Die Durchblutung der NN läßt sich anhand der Gefrierschnitte beurteilen. In Rinde und Mark sind nach EWS und in besonders starkem Maße nach Kältebelastung vermehrt Sinusoide und Blutkörperchen zu finden.

### Besprechung

Unsere Beobachtungen an den NN des Goldhamsters decken sich in manchen Punkten mit den Befunden anderer Autoren bei verschiedenen Winterschläfern. Eine Gewichtsabnahme der Drüsen im WS wurde von *Valentin* (1857/88) am Murmeltier und von *Deane* und *Lyman* (1954) am Goldhamster festgestellt. Die von uns gefundenen Geschlechtsunterschiede im NN-Gewicht sind viel kleiner als bei *Peczenik* (1944) und *Hartmann*

und Brownell (1949) und lassen sich statistisch nicht sichern (vgl. Bachmann 1954). — Nach Kayser und Aron (1950), Suomalainen (1954, 1956) und Deane und Lyman (1954) können die Z. glomerulosa und fasciculata unabhängig von einer gewissen Involution im Winterhalbjahr (Kayser) sowohl im WS als im Wachzustand durch Kälte eine Verbreiterung erfahren. Die mit einer Lipoidverarmung kombinierte Verbreiterung der Glomerulosa beim Goldhamster könnte andererseits nach ähnlichen Bildern infolge einer Störung des Mineralhaushalts bei Mensch und Ratte (Deane, Shaw und Greep 1948, Bacchus 1950, Peschel und Race 1956) eine Funktionssteigerung im Dienste der Salzregulation anzeigen. Eine Altershypertrophie der Glomerulosa, die nach Meyers (1950) bei Mesocricetus erst ab 10. bis 12. Lebensmonat einsetzt, kann bei dem Alter unserer Tiere ausgeschlossen werden. Die Abnahme der Zellkerngröße in der Fasciculata während des WS paßt zu den von Kayser und Aron (1950) und Suomalainen (1954) beobachteten Involutionerscheinungen. Die diffuse Sudanophilie dieser Zone hängt nach Knigge (1954/55) mit der Bindung der Lipoide an Eiweißkomplexen zusammen und läßt keine Rückschlüsse auf die Aktivität zu. — Die Zona reticulata war wie bei Kayser u. Aron (1950) im WS am stärksten zurückgebildet. Neben dem Verschwinden der Tröpfchenlipide werden in dieser Zone wie bei Altersinvolution (Meyers 1950), nach Hypophysektomie (Knigge) oder bei geringerer NN-Aktivität des Menschen (Dietrich und Siegmund 1926, Stieve 1947) Pigmente sichtbar, die nach Bourne (1949) als Lipochromkristalle anzusehen sind. — Eine sogenannte X-Zone der Rinde, die beim Hamster im Winter stark hypertrophieren soll (Kayser und Aron 1950), konnten wir nicht finden, wahrscheinlich weil sie beim Goldhamster nur bei nulliparen Weibchen vorkommt und nach dem ersten Wurf verschwindet (Holmes 1955).

Die Involution des Markes im WS, die sich bei Mesocricetus durch eine Schrumpfung der Zellkerne und der Querschnittflächen des Gewebes angedeutet, paßt zu den Beobachtungen über ein Absinken des Catecholgehaltes (Suomalainen 1938 c) und über starke Rückbildungserscheinungen im NN-Mark (Adler 1926) beim Igel. Andererseits fanden Coninx-Girardet (1927), Evans (1938), Kayser und Aron (1938, 1950) beim WS von Marmoset, Fledermäusen und Hamster keine deutlichen Markveränderungen.

Für die oben erörterte Deutung der Glomerulosaverbreiterung im WS als Funktionssteigerung im Dienste des Mineralhaushalts wäre noch folgendes anzuführen: Nach Ayres u. Mitarb. (1956) ist an der Ochsen-NN die Glomerulosa die Bildungsstätte des Aldosterons (z. T. auch des Cortisols und Corticosterons), des hinsichtlich der Stabilisierung des Natrium-Kaliumverhältnisses wirksamsten Rindenhormons (vgl. Groß 1956), das aber auch ähnlich wie Adiuretin in den Wasserhaushalt eingreift (Liddle u. Mitarb. 1955 a, 1955 b, Collins u. Mitarb. 1955, Falbriard u. Mitarb. 1955).

Im WS sind nun Eigentümlichkeiten des Mineral- und Wasserhaushalts, wie eine Bluteindickung (z. B. Raths 1953 b), ein Anstieg des Blutkaliumspiegels beim Bobak und seine Senkung beim Igel (Ferdmann u. Feinschmidt 1932; Suomalainen 1954), eine Erhöhung des Natriumspiegels beim Igel (Suomalainen 1954), sowie eine Erhöhung des Blut-Magnesiums



bei Igel und Fledermäusen (Suomalainen 1938 a, 1938 b, 1939, Riedesel u. Folk 1954) beobachtet worden. Gleichzeitig sinkt beim Igel der Cholesteringehalt in den NN und steigt im Blut an (Suomalainen 1954). Diese Umstellungen im Mineral- und Wassergehalt des Blutes könnten durch eine bestimmte Glomerulosa-Aktivität hervorgerufen werden, denn die Glomerulosa wäre wegen ihrer Unabhängigkeit von der Hypophyse (Miller 1954, Farrel u. Mitarb. 1956) bei der zeitweiligen Vorderlappeninvolution im WS (Kayser u. Aron 1950) ein besonders gut geeignetes Regulationsorgan. Die Zunahme der Glomerulosabreite mit steigendem Körpergewicht bei wachen Tieren könnte dann als Vorbereitung zum WS gedeutet werden. Eine erhöhte WS-Bereitschaft würde also gleichzeitig durch zunehmenden Fettansatz (vgl. Horvath 1881) und Dickenzunahme der Glomerulosa gekennzeichnet sein. — Nach Ottaviani u. Azzali (1951) und Azzali (1952, 1954, 1955) ist im WS bei Igel und Fledermaus eine erhöhte Tätigkeit des hypothalamo-neurohypophysären Systems festzustellen, die ebenfalls Bedeutung für den Wasser- und Mineralhaushalt haben könnte. Die Aktivierung dieses Systems wurde von den Autoren jedoch beim Siebenschläfer und Goldhamster vermißt. — Die aus dem Verhalten der Zellkerne der Fasciculata und dem Lipoidbild der Reticulata ablesbare Aktivierung dieser Abschnitte im EWS und nach Kältebelastung stehen im Einklang mit unseren früheren Beobachtungen über das weiße Blutbild beim Hamster (Raths 1956), wenn man die Fasciculata nach Ayres u. Mitarb. (1956) als Bildungsstätte von Cortisol und Corticosteron ansieht. — Die Schwellung der Markkerne und die Zunahme der Marksubstanz beim EWS können als Ausdruck der sympathico-adrenalen Erregung (vgl. Raths 1953a, 1953b) und der Adrenalinausschüttung während des EWS (Suomalainen 1938c) gewertet werden. Die gemessenen Zellkerne lagen hauptsächlich im fuchsinophilen Gebiet, das nach Bänder die Bildungsstätte des Noradrenalins sein sollte, nach einem Vergleich mit den Befunden elektiver Chromierungsverfahren (Hillarp u. Hökfelt 1953) und der fluoreszenzmikroskopischen und chemischen Untersuchungen (Eränkö 1955) aber eher zum Adrenalingewebe zu rechnen ist (Abb. 4). Die gute Übereinstimmung des Flächenanteils dieses Gebietes mit dem Anteil an Adrenalin im Gesamtcatecholgehalt der NN vergleichbarer Nagetierarten (Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) (Hökfelt 1951, Goodall 1951) stützt diese Vermutung. Danach würde während des EWS und bei Kältebelastung eine stärkere Mobilisierung des Adrenalins und eine geringere Noradrenalinausschüttung erfolgen. Die Chromierungsergebnisse und die Vakuolosierung der Zellen dürften nach Zenow (1946) in die gleiche Richtung weisen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß unsere Befunde für die Z. glomerulosa im Winter eine Funktionssteigerung von jahreszeitlichem Charakter und eine weitere Aktivierung während des WS wahrscheinlich machen. Die Z. fasciculata und reticulata werden während des EWS, in stärkerem Maße aber durch Kältebelastung angeregt. Im Mark ist das Ausmaß der Aktivitätszunahme bei EWS und KN etwa gleich und betrifft vor allem die „Adrenalinzellen“.

### Zusammenfassung

1. An 22 Goldhamstern wurde mit histologischen Methoden der Funktionszustand der Nebennieren (NN) in den Wintermonaten im Winterschlaf (WS), nach dem Erwachen (EWS), in Kältenarkose (KN) und bei normalen wachen Tieren untersucht.
2. Die Z. glomerulosa ist bei WS- und EWS-Tieren verbreitert. Die Dickenzunahme geht proportional der WS-Dauer und dem prozentuellen Körpergewichtsverlust im WS. Bei wachen Normaltieren nimmt die Breite der Zone zu mit dem Anstieg des Körpergewichtes, wahrscheinlich aber mit dem Grad des Fettwerdens und der WS-Bereitschaft. Im WS ist gleichzeitig eine Lipoidverarmung nachweisbar.
3. In der Z. fasciculata sind die Zellkerne im WS am kleinsten. Der säulchenförmige Gewebsaufbau ist weitgehend verschwunden. EWS und Kältebelastung lassen die Kerne anschwellen und die normale Struktur der Zone wieder erscheinen.
4. Die Z. reticulata zeigt im WS Inaktivitätssymptome in Form von gelbbraunen Zellpigmenten und einem Verschwinden der tröpfchenförmigen Lipoiden. Im WS und KN wird das Gewebe reaktiviert.
5. Das NN-Mark enthält pikrinophile Randinseln und fuchsinophiles Zentralgewebe. EWS und KN bringen eine Abnahme der Phäochromie der beiden Zellarten sowie eine signifikante Zunahme der Kerndurchmesser mit sich. Gleichzeitig scheint die Menge beider Markarten, besonders aber des fuchsinophilen Gewebes, zuzunehmen.
6. Die Befunde werden gedeutet als Aktivitätsabnahme des Markes und der Z. fasciculata und als Involution der Reticulata im WS sowie als kompensatorische hypophysenunabhängige Funktionssteigerung der Glomerulosa im WS und bei wachen Goldhamstern mit WS-Bereitschaft. Während des EWS und durch KN werden die Z. fascicularis, reticularis und die Adrenalin- und Noradrenalinzellen des Markes in verschiedenem Maße aktiviert.

### Summary

In golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) the activity of the suprarenal glands of normal animals being awake during the winter and of animals during the hibernation, after awakening from the hibernation and during narcosis performed by supercooling has been investigated by means of histological methods and by measurements of the cell nucleus. The glomerular zone enlarges depending on the season and exhibits a further enlargement during hibernation. The fascicular and the reticular zone are stimulated after awakening of the animals, and to a large extent by the cold-stress; the nuclei of the fascicular zone are enlarged in both cases. The increase in activity in the medulla of the suprarenals is about equal after awakening and during the cold-stress and involves above all the "adrenaline cells" where the nuclei become enlarged.

### Résumé

On étudie l'activité des capsules surrénales des hamsters dorés (*Mesocricetus auratus*) à l'aide de méthodes histologiques et de mesures de noyaux cellulaires et cela chez les animaux normaux en état de veille, pendant le repos hibernant, après le réveil et en état de narcose par le froid. La glomerulosa présente un élargissement de caractère saisonnier et une augmentation d'épaisseur pendant le repos hibernant. La z. fasciculata et la z. reticulata sont excitées pendant le réveil et spécialement sous l'action du froid, en même temps, les noyaux des cellules de la zone fasciculata se gonflent. Dans la zone médullaire, l'augmentation d'activité au réveil et sous l'action du froid est sensiblement la même et concerne avant tout les «cellules à adrénaline» dont le noyau grossit.



## Schrifttum

- Adler, L., Der Winterschlaf in: *Bethes Hdb. d. norm. u. path. Physiologie* **17** (1926): 106 — Alpert, M., *Endocrinology* **46** (1950): 166 — Ayres, P. J., R. P. Gould, S. A. Simpson u. J. F. Tait, *Biochem. J.* **63** (1956): 19 P — Azzali, G., *Monit. zool. ital.* **60** Suppl., 1952 — ders., *Acta neuroveget.* **10** (1954): 402 — ders., ebda, **11** (1955): 38 — Bacchus, H., *Amer. J. Physiol.* **163** (1950): 326 — Bachmann, R., Die Nebenniere in: Möllendorf-Bargmanns Hdb. d. mikrosk. Anat. **6** (1954): 800 — Bänder, A., *Verh. Anat. Ges.* **48** (1950): 172 — ders., *Arch. exper. Path. Pharmac.* **223** (1954): 140 — Benninghoff, A., *Anat. Nachr.* **1** (1950): 50 — Boguth, W., H. Langendorff u. E. Tonutti, *Med. Welt*: **13** (1951): 408 — Bourne, G. H., *The Mammalian Adrenal Gland*, Oxford 1949 — Collins, K. J., K. Hellmann, R. Jones u. J. B. Lunnon, 1955, zit. n. Groß — Coninx-Girardet, B., *Acta zool.* **8** (1927): 162 — Deane, H. W. u. R. O. Greep, *Amer. J. Anat.* **79** (1946): 117 — dies., *Endocrinology* **41** (1947): 243 — Deane, H. W., J. H. Shaw u. R. O. Greep, *Endocrinology* **43** (1948): 133 — Deane, H. W. u. Ch. P. Lyman, *Endocrinology* **55** (1954): 300 — Dietrich u. Siegmund, Die Nebenniere und das chromaffine System in: Hdb. d. spez. Pathol. Anat. u. Histol. **8** (1926): 951 — Eisentraut, M., *Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen*, Jena 1956 — Eränkő, O., *Acta endocr.* **18** (1955): 174 — Evans, Ch., *Amer. Naturalist* **72** (1938): 480 — Falbriard, A., A. F. Müller, R. Neher u. R. S. Mach, *Schweiz. Med. Wschr.* (1955): 1220, zit. n. Groß — Farrel, Gl., R. C. Banks u. S. Koletsky, *Endocrinology* **58** (1956): 104 — Ferdmann, D. u. O. Feinschmidt, *Erg. Biol.* **8** (1932): 1 — Fülöp, T., *Acta morph. Hung.* **1** (1952): 41 — Godall, Mc C., *Acta physiol. Scand* **24** Suppl. 85, 1951 — Greep, R. O. u. H. W. Deane, *Endocrinology* **40** (1947): 417 — Groß, F., *Klin. Wschr.* **34** (1946): 929 — Hallasz, B. u. L. Szöllösy, *Acta morph. Hung.* **3** (1953): 1 — Hartmann, F. A. u. K. A. Brownell, *The Adrenal Gland*, Philadelphia 1949 — Herter, K., *Winterschlaf*, Kükenthals Hdb. d. Zool. **8** (1956): 1 — Hillarp, N. A. u. B. Hökfelt, *Acta physiol. Scand.* **30** (1953): 55 — Hökfelt, B., *Acta physiol. Scand.* **25** Suppl. 92, 1951 — Holmes, W. N., *Anat. Rec.* **122** (1955): 271 — Horvath, A., *Verh. Phys.-Med. Ges. Würzburg* **15** (1881): 187 — Jacobij, W., *Arch. Entw.mech. Organ* **106** (1935): 124 — Kayser, Ch. u. M. Aron, *Compt. rend. Soc. biol. Paris* **129** (1938): 225 — dies., *Arch. anat. histol.* **33** (1950): 21 — Kittel, R., *Der Goldhamster, Die neue Brehm-Bücherei*, Leipzig 1952 — Knigge, K. M., *Amer. J. Anat.* **94** (1954): 225 — ders., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **88** (1955): 348 — Kracht, J. u. M. Spaethe, *Virchows Arch.* **233** (1953): 174 u. 629 — dies., *Zschr. wiss. Mikrosk.* **62** (1955): 227 — Krantz, H., *Zschr. Zellforsch.* **35** (1951): 425 — Liddle, G. W., J. Cornfield, A. Casper u. F. C. Bartter, *J. Clin. Invest.* **34** (1955a): 1410, zit. n. Groß — Liddle, G. W., F. C. Bartter, L. E. Duncan, J. K. Barber u. K. Dolea, *J. Clin. Invest.* **34** (1955b): 949, zit. n. Groß — Mazzi, V., *Sc. med. ital.* **3** (1954): 44, deutsche Ausgabe — Meyers, M. W., *Anat. Rec.* **106** (1950): 282 — Miller, R. A., *Amer. J. Anat.* **95** (1954): 497 — Ottaviani, G. u. G. Azzali, *Ateneo parmense* **22**, 1951, zit. n. Mazzi — Peczenik, O., *Proc. Soc. Edinburgh* **62** (1944): 59 — Peschel, E. u. G. J. Race, *Amer. J. Med.* **17** (1954): 355 — Pflugfelder, O., *Neue Ergebn. u. Probl. d. Zool. (Klatt-Festschrift)* 1950: 749 — Rath, P., *Zschr. Biol.* **106** (1953): 109 — ders., ebda, **108** (1956): 300 — Rath, R. u. E. Perlick, *Zschr. Biol.* **106** (1953): 305 — Riedesel, M. L. u. G. E. Folk, *Amer. J. Physiol.* **179** (1954): 665 — Romeis, B., *Mikroskop. Technik*, 1948 — Spanio, P., *Monit. zool. Ital.* **45** (1934): 328 — Stieve, H., *Forsch. u. Fortschr.* **21/23** (1947): 154 — Suomalainen, P., *Nature* **141** (1938a): 47 — ders., *Suom. Kemistilehti* **11** (1938b): 1 — ders., *Biochem. Zschr.* **295** (1938c): 145 — ders., *Ann. Acad. sc. Fenn. Ser. A.* **53** (1939): 1 — ders., *S.ber. Finn. Akad. Wiss.* 1953 Helsinki, 1954: 131 — ders., *Triangel* **2** (1956): 228 — Tonutti, E., *Zschr. mikrosk.-anat. Forsch.* **51** (1942): 346 — Tonutti, E., F. Bahner u. E. Muschke, *Endokrinologie* **31** (1954): 266 — Valentin, G., *Molleschotts Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, 1857—1888* — Wüstenfeld, E., *Zschr. Zellforsch.* **41** (1955): 361 — Zenow, Z. J., *Virchows Arch.* **312** (1944): 486





**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schriftumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schriftumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten werden dem Verfasser berechnet.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

# Wandlungen in der Medizin

## Gedanken zu einer Ganzheitsmedizin

Von Prof. Dr. K. KÖTSCHAU,  
Bad Harzburg

230 Seiten. 1956. Ganzleinen DM 17.—



URBAN & SCHWARZENBERG  
MÜNCHEN · BERLIN · WIEN

## Wissen und Können entscheidet!

Ihr beruflicher Aufstieg wird durch das Studium der einschlägigen Fachliteratur fundiert. Verlangen sie noch heute unser Verzeichnis **BIOLOGIE** aus der Katalogreihe „Wissen und Können“, das Ihnen die Wahl der richtigen Fachbücher erleichtert. Die Abgabe erfolgt kostenlos durch Ihren Buchhändler oder unmittelbar von uns.

**DEUTSCHER BUCH-EXPORT UND -IMPORT GMBH Leipzig C1, Postfach 276**



*Wir bieten an aus den Gebieten*

## Biologie — Physiologie

- Die stickstofffreien Grundsubstanzen und Bausteine.** Von E. Eichwald, K. Kautzsch, J. Schmidt... Mit 15 Abb. 929 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 4) DM 38.40
- Heterozyklische Verbindungen.** Die biologisch wichtigen, stickstoffhaltigen heterozyklischen Grundverbindungen. Von K. Kautzsch und J. Schmidt. Mit 3 Abb. 589 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 123 und 131) DM 19.80
- Lipoide, Säuren, Cyclosen.** Von A. Bömer, W. Borsche, E. Eichwald... Mit 41 Abb. und 13 Tabellentafeln. 836 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 6) DM 39.10
- Die Bitterstoffe.** Von W. Beth. — **Isolierung und Nachweis von Porphyrinen.** Von H. Fischer. Mit 3 Abb., 3 Tabellentafeln und 1 Bildtafel. 146 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 211) DM 7.20
- Untersuchungen zur Konstitutionsaufklärung der Proteine.** Von Ch. Gränacher. Mit 10 Abb. und 1 Tabellentafel. 244 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 306) DM 12.—
- Methoden der Kolloidforschung.** Von W. Bachmann, H. Bechhold, E. Bloch... Mit 292 Abb. und 2 Satztafeln. 875 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. III, Teil B) DM 44.30
- Methoden zur Untersuchung der Funktionen des Verdauungsapparates.** Von W. Amelung, D. Danielopolu, O. David... Mit 464 Abb. und 3 Tafeln. 2046 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 6, 1. und 2. Hälfte) DM 93.65
- Methoden zum Studium der Funktionen des Magendarmkanals.** Von F. Uhlmann. Mit 55 Abb. 158 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 162) DM 6.90
- Methoden zum Studium der Wirkung der einzelnen Verdauungssäfte.** Von G. Woker. Mit 25 Abb. 492 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 275) DM 24.—
- Methoden zur Bestimmung des Gaswechsels bei Tieren und Menschen.** Von F. G. Benedict. Mit 74 Abb. 260 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 142) DM 9.60
- Allgemeine Methoden zum Studium der Funktionen der einzelnen Organe des tierischen Organismus.** Von Ph. Brömser, R. Dittler, R. Erdmann... Mit 266 Abb. und 6 farb. Tafeln. 718 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 1) DM 40.—
- Intravitale Färbung von Protozoen.** Von P. Vonwiller. — **Vitale Färbungen an Tierzellen.** Von W. v. Möllendorff. 66 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 21) DM 4.—
- Methoden der Elektropie.** Von L. Karczag. Mit 5 Abb. und 7 farb. Tafeln. 144 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 181) DM 9.60
- Methoden der Bioelektrostatik.** Von R. Keller und J. Gicklhorn. Mit 27 Abb. 92 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 262) DM 5.—



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN · WIEN